

Identifizierung von tumorassoziierten Zelloberflächen-Antigenen für die Diagnose und Therapie

Trotz interdisziplinärer Ansätze und Ausreizung klassischer Therapiemodalitäten gehören
5 Krebserkrankungen weiterhin zu den führenden Todesursachen. Neuere therapeutische
Konzepte zielen darauf ab, das patienteneigene Immunsystem durch Einsatz von
rekombinanten Tumorstoffen und anderen spezifischen Maßnahmen wie Antikörpertherapie
in das therapeutische Gesamtkonzept mit einzubeziehen. Voraussetzung für den Erfolg einer
solchen Strategie ist die Erkennung von Tumor-spezifischen oder Tumor-assoziierten
10 Antigenen bzw. Epitopen durch das Immunsystem des Patienten, dessen Effektorfunktionen
interventionell verstärkt werden sollen. Tumorzellen unterscheiden sich biologisch wesentlich
von ihren nichtmalignen Ursprungszellen. Diese Differenzen sind durch während der
Tumorentwicklung erworbene genetische Veränderungen bedingt und führen u.a. auch zur der
Bildung qualitativ oder quantitativ veränderter molekularer Strukturen in den Krebszellen.
15 Werden solche Tumor-assoziierten Strukturen vom spezifischen Immunsystem des
tumortragenden Wirtes erkannt, spricht man von Tumor-assoziierten Antigenen.

An der spezifischen Erkennung von Tumor-assoziierten Antigenen sind zelluläre und
humorale Mechanismen beteiligt, die zwei miteinander funktionell vernetzte Einheiten
20 darstellen: $CD4^+$ und $CD8^+$ T-Lymphozyten erkennen prozessierte Antigene, die auf den
Molekülen der MHC- (Major Histocompatibility complex = Histokompatibilitäts-Antigene)
Klassen II bzw. I präsentiert werden, während B-Lymphozyten zirkulierende
Antikörpermoleküle produzieren, die direkt an unprozessierte Antigene binden.

25 Die potentielle klinisch-therapeutische Bedeutung von Tumor-assoziierten Antigenen ergibt
sich aus der Tatsache, dass die Erkennung von Antigenen auf neoplastischen Zellen durch das
Immunsystem zur Initiierung von cytotoxischen Effektormechanismen führt und bei
Vorhandensein von T-Helferzellen die Elimination der Krebszellen bewirken kann (Pardoll,
Nat. Med. 4:525-31, 1998). Entsprechend ist es eine zentrale Zielsetzung der
30 Tumorimmunologie, diese Strukturen molekular zu definieren. Die molekulare Natur dieser
Antigene blieb lange enigmatisch. Erst als entsprechende Klonierungstechniken entwickelt
wurden, gelang es, durch Analyse der Zielstrukturen von cytotoxischen T-Lymphozyten
(CTL) (van der Bruggen et al., *Science* 254:1643-7, 1991) bzw. mit zirkulierenden
Autoantikörpern (Sahin et al., *Curr. Opin. Immunol.* 9:709-16, 1997) als Sonden cDNA-

Expressionbanken von Tumoren systematisch auf Tumor-assoziierte Antigene zu screenen. Hierzu wurden cDNA-Expressionsbanken aus frischem Tumorgewebe hergestellt und in geeigneten Systemen als Proteine rekombinant exprimiert. Aus Patienten isolierte Immuneffektoren, nämlich CTL-Klone mit Tumor-spezifischem Lysemuster, oder
5 zirkulierende Autoantikörper wurden genutzt, um die respektiven Antigene zu klonieren.

Durch diese Ansätze sind in den letzten Jahren eine Vielzahl von Antigenen in verschiedenen Neoplasien definiert worden. Von großem Interesse ist dabei die Klasse der Cancer/Testis-Antigene (CTA). CTA und sie kodierende Gene (Cancer/Testis-Gene oder CTG) sind durch
10 ihr charakteristisches Expressionsmuster definiert (Tureci et al, *Mol. Med. Today* 3:342-9, 1997). Sie finden sich nicht in Normalgeweben bis auf Testis bzw. Keimzellen, werden jedoch in einer Reihe von humanen Malignomen exprimiert und zwar nicht tumortypspezifisch, sondern mit unterschiedlicher Häufigkeit in Tumorentitäten ganz unterschiedlicher Herkunft (Chen & Old, *Cancer J. Sci. Am.* 5:16-7, 1999). Auch
15 Serumreaktivitäten gegen CTA finden sich nicht in gesunden Kontrollen, sondern lediglich in Tumorpatienten. Insbesondere aufgrund ihrer Gewebeverteilung ist diese Antigenklasse von besonderem Wert für immuntherapeutische Vorhaben und wird in derzeit laufenden klinischen Patientenstudien getestet (Marchand et al., *Int. J. Cancer* 80:219-30, 1999; Knuth et al., *Cancer Chemother. Pharmacol.* 46: S46-51, 2000).

20 Allerdings nutzen die oben dargestellten klassischen Verfahren zur Antigenidentifizierung Immuneffektoren (zirkulierende Autoantikörper oder CTL-Klone) aus Patienten mit in der Regel bereits fortgeschrittenem Krebs als Sonden. Aus einer Reihe von Daten geht hervor, dass Tumore z.B. zur Tolerisierung und Anergisierung von T-Zellen führen können und
25 gerade im Verlauf der Erkrankung diejenigen Spezifitäten aus dem Immuneffektorenrepertoire verloren gehen, die eine effektive Immunerkennung bewirken könnten. Aus laufenden Patientenstudien hat sich noch kein gesicherter Beweis für eine tatsächliche Wirkung der bisher entdeckten und genutzten Tumor-assoziierten Antigene ergeben. Entsprechend kann nicht ausgeschlossen werden, dass spontane Immunantworten
30 evozierende Proteine die falschen Zielstrukturen sind.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Erfindung Zielstrukturen für eine Diagnose und Therapie von Krebserkrankungen bereitzustellen.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch den Gegenstand der Patentansprüche gelöst.

Erfindungsgemäß wurde eine Strategie für eine Identifizierung und Bereitstellung Tumor-assoziert exprimierter Antigene und der dafür kodierenden Nukleinsäuren verfolgt. Diese Strategie beruht auf der Auswertung humaner Protein- und Nukleinsäuredatenbanken im Hinblick auf potenzielle, auf der Zelloberfläche zugängliche, krebsspezifische Antigene. Die Definition der dafür notwendigen Filterkriterien zusammen mit einer Hochdurchsatz-Methodik zur Analyse möglichst aller Proteine bilden den zentralen Bestandteil der Erfindung. Durch Datamining wird zunächst eine möglichst komplette Liste aller bekannter Gene aufgestellt, die dem Grundprinzip Gen zu mRNA zu Protein folgend auf das Vorhandensein einer oder mehrerer Transmembrandomänen hin untersucht werden. Hieran schließen sich eine Homologiesuche, eine Einteilung der Treffer in gewebsspezifische Gruppen (u.a. Tumorgewebe) und eine Überprüfung der realen Existenz der mRNA an. Schließlich werden die so identifizierten Proteine z.B. durch Expressionsanalysen und proteinchemische Verfahren auf ihre aberrante Aktivierung in Tumoren evaluiert.

Datamining ist ein bekanntes Verfahren zur Identifizierung von Tumor-assoziierten Genen. Bei den herkömmlichen Strategien werden allerdings in der Regel Transkriptome von Normalgewebesbanken elektronisch von Tumorgewebsbanken subtrahiert unter der Annahme, dass die verbleibenden Gene Tumor-spezifisch sind (Schmitt et al., *Nucleic Acids Res.* 27:4251-60, 1999; Vasmatazis et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 95:300-4, 1998; Scheurle et al., *Cancer Res.* 60:4037-43, 2000).

Das erfindungsgemäße Konzept beruht jedoch darauf, Datamining zur elektronischen Extraktion aller Gene, die für auf der Zelloberfläche zugängliche, krebsspezifische Antigene kodieren, zu nutzen und diese sodann auf ektope Expression in Tumoren zu evaluieren.

Somit betrifft die Erfindung in einem Aspekt eine Strategie zur Identifizierung von differentiell in Tumoren exprimierten Genen. Diese kombiniert Datamining von öffentlichen Sequenzbanken ("*in silico*") mit darauffolgenden evaluierenden labor-experimentellen ("*wet bench*") Untersuchungen.

Eine kombinierte Strategie basierend auf unterschiedlichen bioinformatischen Skripten ermöglichte erfindungsgemäß die Identifizierung von Genen, die für auf der Zelloberfläche

zugängliche, krebsspezifische Antigene kodieren. Die Identifizierung und Bereitstellung dieser Tumor-assoziierten Gene und der dadurch kodierten Genprodukte erfolgte erfindungsgemäß unabhängig von einer immunogenen Wirkung.

5 Die erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigene weisen eine Aminosäuresequenz auf, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125,
10 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon, (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert, (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist,
15 und (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist. In einer bevorzugten Ausführungsform weist ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen eine Aminosäuresequenz auf, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125,
20 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfasst ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen eine Aminosäuresequenz, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 2,
25 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon.

30

Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein die Verwendung von erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigenen oder von Teilen davon, von dafür kodierenden Nukleinsäuren oder von Nukleinsäuren, die gegen die kodierenden Nukleinsäuren gerichtet sind, oder von Antikörpern, die gegen die erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten

Antigene oder Teile davon gerichtet sind, für die Therapie und Diagnose. Diese Nutzung kann einzelne, aber auch Kombinationen von mehreren dieser Antigene, funktionalen Fragmente, Nukleinsäuren, Antikörper etc. betreffen, in einer Ausführungsform auch in Kombination mit anderen Tumor-assoziierten Genen und Antigenen für eine Diagnose, Therapie und
5 Verlaufskontrolle.

Die Eigenschaft der erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigene, dass sie auf oder an der Zelloberfläche lokalisiert sind, qualifiziert sie als geeignete Ziele oder Mittel für die Therapie und Diagnose. Besonders geeignet hierfür ist ein Teil der erfindungsgemäß
10 identifizierten Tumor-assoziierten Antigene, der dem nicht-Transmembrananteil, insbesondere dem extrazellulären Anteil der Antigene entspricht oder davon umfasst wird. Somit ist erfindungsgemäß ein Teil der erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigene, der dem nicht-Transmembrananteil der Antigene entspricht oder davon umfasst ist, oder ein entsprechender Teil der für die erfindungsgemäß identifizierten Antigene
15 kodierenden Nukleinsäuren für eine Therapie oder Diagnose bevorzugt. Ähnlich ist die Verwendung von Antikörpern bevorzugt, die gegen einen Teil der erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigene gerichtet sind, der dem nicht-Transmembrananteil der Antigene entspricht oder davon umfasst ist.

20 Bevorzugte Erkrankungen für eine Therapie und/oder Diagnose sind solche, bei denen eine selektive Expression oder abnormale Expression von einem oder mehreren der erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigenen vorliegt.

Die Erfindung betrifft auch Nukleinsäuren und Genprodukte, die tumorzellassoziiert
25 exprimiert werden und die durch verändertes Spleißen (Spleißvarianten) von Genen bzw. durch veränderte Translation unter Nutzung alternativer offener Leserahmen entstehen. Diese Nukleinsäuren umfassen die Sequenzen gemäß SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199,
30 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls. Ferner umfassen die Genprodukte alle Sequenzen gemäß SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224,

228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls. Die erfindungsgemäßen Spleißvarianten sind erfindungsgemäß als Targets für die Diagnostik und Therapie von Tumorerkrankungen verwendbar.

- 5 Für die Entstehung von Spleißvarianten können verschiedenste Mechanismen ursächlich sein, beispielsweise
- die Nutzung variabler Transkriptionsinitiationsstellen
 - die Nutzung zusätzlicher Exons
 - vollständiges oder unvollständiges Ausspleißen von einzelnen oder mehreren Exons,
 - 10 - über Mutation veränderte Spleißregulatorsequenzen (Deletion bzw. Schaffung neuer Donor/Acceptorsequenzen),
 - die unvollständige Elimination von Intronsequenzen.

Das veränderte Spleißen eines Gens führt zu einer veränderten Transkriptsequenz
15 (Spleißvariante). Wird eine Spleißvariante im Bereich ihrer veränderten Sequenz translatiert, resultiert ein verändertes Protein, welches sich von dem ursprünglichen in Struktur und Funktion deutlich unterscheiden kann. Bei tumorassoziierten Spleißvarianten können tumorassoziierte Transkripte und tumorassoziierte Proteine/Antigene entstehen. Diese können als molekulare Marker sowohl zum Nachweis von Tumorzellen als auch zum therapeutischen
20 Targeting von Tumoren genutzt werden. Die Detektion von Tumorzellen z.B. im Blut, Serum, Knochenmark, Sputum, Bronchial-Lavage, Körpersekreten und Gewebsbiopsien kann erfindungsgemäß z.B. nach Extraktion von Nukleinsäuren durch PCR-Amplifikation mit Spleißvarianten-spezifischen Oligonukleotiden erfolgen.

- 25 Zum Nachweis eignen sich erfindungsgemäß alle Sequenz-abhängigen Detektionssysteme. Neben der PCR sind diese z.B. Genchip-/Microarraysysteme, Northern-Blot, RNase protection assays (RDA) und andere. Allen Detektionssystemen ist gemeinsam, dass die Detektion auf einer spezifischen Hybridisierung mit mindestens einer Spleißvarianten-spezifischen Nukleinsäuresequenz basiert. Die Detektion von Tumorzellen kann jedoch auch
30 erfindungsgemäß durch Antikörper erfolgen, die ein durch die Spleißvariante kodierte spezifisches Epitop erkennen. Für die Herstellung der Antikörper können Peptide zur Immunisierung verwendet werden, die für diese Spleißvariante spezifisch sind. Für die Immunisierung eignen sich besonders die Aminosäuren, die deutliche Epitopunterschiede zu der/den Variante(n) des Genprodukts aufweisen, welche bevorzugt in gesunden Zellen

gebildet wird/werden. Der Nachweis der Tumorzellen mit Antikörper kann dabei an einer vom Patienten isolierten Probe oder als Imaging mit intravenös applizierten Antikörpern erfolgen.

- 5 Neben der diagnostischen Nutzbarkeit stellen Spleißvarianten, die neue oder veränderte Epitope aufweisen, attraktive Targets für die Immuntherapie dar. Die erfindungsgemäßen Epitope können zum Targeting von therapeutisch wirksamen monoklonalen Antikörpern oder T-Lymphozyten genutzt werden. Bei der passiven Immuntherapie werden hierbei Antikörper oder T-Lymphozyten adoptiv transferiert, die Spleißvarianten-spezifische Epitope erkennen.
- 10 Die Generierung von Antikörpern kann wie bei anderen Antigenen auch unter Nutzung von Standardtechnologien (Immunisierung von Tieren, Panningstrategien zur Isolation von rekombinanten Antikörpern) unter Nutzung von Polypeptiden, die diese Epitope beinhalten, erfolgen. Alternativ können zur Immunisierung Nukleinsäuren genutzt werden, die für Oligo- oder Polypeptide kodieren, die diese Epitope beinhalten. Verschiedene Techniken zur in vitro
- 15 oder in vivo Generierung von epitopspezifischen T-Lymphozyten sind bekannt und ausführlich beschrieben z.B. (Kessler JH, et al. 2001, Sahin et al., 1997) und basieren ebenfalls auf der Nutzung von Oligo- oder Polypeptide, die die Spleißvarianten-spezifischen Epitope beinhalten, oder Nukleinsäuren, die für diese kodieren. Oligo- oder Polypeptide, die die Spleißvarianten-spezifischen Epitope beinhalten, oder Nukleinsäuren, die für diese
- 20 Polypeptide kodieren, sind auch für die Nutzung als pharmazeutisch wirksame Substanzen bei der aktiven Immuntherapie (Vakzinierung, Vakzintherapie) verwendbar.

Die aberrante Expression von Genen in Tumorzellen kann auf veränderte

25 Methylierungsmuster ihrer Promotoren beruhen (De Smet C et al., Mol Cell Biol. 24(11):4781-90, 2004; De Smet C et al., Mol Cell Biol. 19(11):7327-35, 1999; De Smet C et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 93(14):7149-53, 1996) Diese Methylierungsunterschiede können als indirekter Marker für den im Tumor veränderten Zustand des entsprechenden Gens genutzt werden. Dementsprechend können die Zunahme oder Abnahme von

30 Basenmethylierungen im Promotorbereich für diagnostische Zwecke genutzt werden.

In einem Aspekt betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein Mittel, das das erfindungsgemäß identifizierte Tumor-assoziierte Antigen erkennt und vorzugsweise selektiv für Zellen ist, die eine Expression oder abnormale Expression eines

35 erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens aufweisen. Das Mittel kann in

bestimmten Ausführungsformen die Induktion des Zelltods, die Reduktion des Zellwachstums, die Schädigung der Zellmembran oder die Sekretion von Zytokinen bewirken und weist vorzugsweise eine tumorhemmende Aktivität auf. In einer Ausführungsform ist das Mittel eine Antisense-Nukleinsäure, die selektiv mit der Nukleinsäure hybridisiert, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert. In einer weiteren Ausführungsform ist das Mittel ein Antikörper, der selektiv an das Tumor-assoziierte Antigen bindet, insbesondere ein komplementaktivierter Antikörper, der selektiv an das Tumor-assoziierte Antigen bindet. In einer weiteren Ausführungsform umfasst das Mittel mehrere Mittel, die jeweils selektiv verschiedene Tumor-assoziierte Antigene erkennen, wobei mindestens eines der Tumor-assoziierten Antigene ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen ist. Die Erkennung muss nicht direkt mit einer Hemmung von Aktivität oder Expression des Antigens einhergehen. In diesem Aspekt der Erfindung dient das selektiv auf Tumoren beschränkte Antigen vorzugsweise als Markierung zur Rekrutierung von Effektormechanismen an diesen spezifischen Ort. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Mittel ein cytotoxischer T-Lymphozyt, der das Antigen auf einem HLA-Molekül erkennt und die derartig markierte Zelle lysiert. In einer weiteren Ausführungsform ist das Mittel ein Antikörper, der selektiv an das Tumor-assoziierte Antigen bindet und somit natürliche oder artifizielle Effektormechanismen zu dieser Zelle rekrutiert. In einer weiteren Ausführungsform ist das Mittel ein Helfer-T-Lymphozyt, der Effektorfunktionen von anderen Zellen, die spezifisch dieses Antigen erkennen, stärkt.

In einem Aspekt betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein Mittel, das die Expression oder Aktivität eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens hemmt. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Mittel eine Antisense-Nukleinsäure, die selektiv mit der Nukleinsäure hybridisiert, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert. In einer weiteren Ausführungsform ist das Mittel ein Antikörper, der selektiv an das Tumor-assoziierte Antigen bindet. In einer weiteren Ausführungsform umfasst das Mittel mehrere Mittel, die jeweils selektiv die Expression oder Aktivität verschiedener Tumor-assoziiierter Antigene hemmen, wobei mindestens eines der Tumor-assoziierten Antigene ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen ist.

Die Aktivität eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens kann eine jegliche Aktivität eines Proteins oder Peptids sein. Somit können die erfindungsgemäßen

Therapie- und Diagnosverfahren auch auf Hemmung oder Reduktion dieser Aktivität oder auf ein Testen dieser Aktivität abzielen.

Des weiteren betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Mittel
5 umfasst, das bei einer Verabreichung selektiv die Menge an Komplexen zwischen einem
HLA-Molekül und einem Peptidpitop aus dem erfindungsgemäß identifizierten Tumor-
assoziierten Antigen erhöht. Das Mittel umfasst in einer Ausführungsform einen oder mehrere
Bestandteile, die aus der Gruppe ausgewählt sind bestehend aus (i) dem Tumor-assoziierten
10 Antigen oder einem Teil davon, (ii) einer Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen
oder einen Teil davon kodiert, (iii) einer Wirtszelle, die das Tumor-assoziierte Antigen oder
einen Teil davon exprimiert, und (iv) isolierten Komplexen zwischen Peptidpitopen aus dem
Tumor-assoziierten Antigen und einem MHC-Molekül. In einer Ausführungsform umfasst
das Mittel mehrere Mittel, die jeweils selektiv die Menge an Komplexen zwischen MHC-
15 Molekülen und Peptidpitopen verschiedener Tumor-assoziierten Antigene erhöhen, wobei
mindestens eines der Tumor-assoziierten Antigene ein erfindungsgemäß identifiziertes
Tumor-assoziiertes Antigen ist.

Des weiteren betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die einen oder
mehrere Bestandteile umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt sind bestehend aus (i) einem
20 erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon, (ii) einer
Nukleinsäure, die für ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen oder
einen Teil davon kodiert, (iii) einem Antikörper, der an ein erfindungsgemäß identifiziertes
Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon bindet, (iv) einer Antisense-Nukleinsäure,
die spezifisch mit einer Nukleinsäure, die für ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-
25 assoziiertes Antigen kodiert, hybridisiert, (v) einer Wirtszelle, die ein erfindungsgemäß
identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon exprimiert, und (vi)
isolierten Komplexen zwischen einem erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten
Antigen oder einem Teil davon und einem HLA-Molekül.

30 Eine Nukleinsäure, die für ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen
oder einen Teil davon kodiert, kann in der pharmazeutische Zusammensetzung in einem
Expressionsvektor vorliegen und funktionell mit einem Promotor verbunden sein.

Eine in einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltene Wirtszelle kann das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon sekretieren, auf der Oberfläche exprimieren oder kann zusätzlich ein HLA-Molekül exprimieren, das an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon bindet. In einer Ausführungsform exprimiert die Wirtszelle das HLA-Molekül endogen. In einer weiteren Ausführungsform exprimiert die Wirtszelle das HLA-Molekül und/oder das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon rekombinant. Vorzugsweise ist die Wirtszelle nicht-proliferativ. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Wirtszelle eine Antigen-präsentierende Zelle, insbesondere eine dendritische Zelle, ein Monozyt oder ein Makrophage.

Ein in einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltener Antikörper kann ein monoklonaler Antikörper sein. In weiteren Ausführungsformen ist der Antikörper ein chimärer oder humanisierter Antikörper, ein Fragment eines natürlichen Antikörpers oder ein synthetischer Antikörper, die durch kombinatorische Techniken hergestellt werden können. Der Antikörper kann mit einem therapeutisch oder diagnostisch nützlichen Mittel gekoppelt sein.

Eine in einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltene Antisense-Nukleinsäure kann eine Sequenz von 6-50, insbesondere 10-30, 15-30 oder 20-30 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure, die für das erfindungsgemäß identifizierte Tumor-assoziierte Antigen kodiert, umfassen.

In weiteren Ausführungsformen bindet ein durch eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung entweder direkt oder durch die Expression einer Nukleinsäure bereitgestelltes Tumor-assoziiertes Antigen oder ein Teil davon an MHC-Moleküle auf der Oberfläche von Zellen, wobei die Bindung vorzugsweise eine cytolytische Reaktion hervorruft und/oder eine Zytokinausschüttung induziert.

Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann einen pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder ein Adjuvans umfassen. Das Adjuvans kann aus Saponin, GM-CSF, CpG-Oligonukleotiden, RNA, einem Zytokin oder einem Chemokin ausgewählt sein. Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung wird vorzugsweise zur Behandlung einer Erkrankung eingesetzt, die sich durch die selektive Expression oder

abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Erkrankung Krebs.

Des weiteren betrifft die Erfindung Verfahren zur Behandlung, Diagnose oder Überwachung, d.h. Bestimmung der Regression, des Verlaufs und/oder des Ausbruchs, einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines oder mehrerer Tumor-assoziierten Antigene auszeichnet.

In einer Ausführungsform umfassen die erfindungsgemäßen Behandlungsverfahren die Verabreichung einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung.

Die erfindungsgemäßen Diagnoseverfahren und/oder Verfahren zur Überwachung betreffen allgemein die Verwendung von Mitteln für den Nachweis und/oder die Bestimmung bzw. Überwachung der Menge (i) einer Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon und/oder (ii) des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon, und/oder (iii) eines Antikörpers gegen das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon und/oder (iv) von cytotoxischen oder Helfer-T-Lymphozyten, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon spezifisch sind, in einer aus einem Patienten isolierten biologischen Probe.

In einem Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Diagnose einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet. Das Verfahren umfasst (i) den Nachweis einer Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon und/oder (ii) den Nachweis des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon, und/oder (iii) den Nachweis eines Antikörpers gegen das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon und/oder (iv) den Nachweis von cytotoxischen oder Helfer-T-Lymphozyten, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon spezifisch sind in einer aus einem Patienten isolierten biologischen Probe. In bestimmten Ausführungsformen umfasst der Nachweis (i) die Kontaktierung der biologischen Probe mit einem Mittel, das spezifisch an die Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder den Teil davon, an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon, an den Antikörper oder an cytotoxische oder Helfer-T-Lymphozyten, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder Teile davon spezifisch sind, bindet und (ii) den Nachweis der Komplexbildung zwischen dem Mittel und der

Nukleinsäure oder dem Teil davon, dem Tumor-assoziierten Antigen oder dem Teil davon, dem Antikörper oder den cytotoxischen oder Helfer-T-Lymphozyten. In einer Ausführungsform zeichnet sich die Erkrankung durch die Expression oder abnormale Expression mehrerer verschiedener Tumor-assoziierten Antigene aus und der Nachweis umfasst einen Nachweis mehrerer Nukleinsäuren, die für die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene kodieren, oder von Teilen davon, den Nachweis der mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder von Teilen davon, den Nachweis mehrerer Antikörper, die an die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder an Teile davon binden, oder den Nachweis mehrerer cytotoxischer oder Helfer-T-Lymphozyten, die für die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene spezifisch sind. In einer weiteren Ausführungsform wird die isolierte biologische Probe aus dem Patienten mit einer vergleichbaren normalen biologischen Probe verglichen.

Die erfindungsgemäßen Diagnoseverfahren können auch veränderte Methylierungsmuster des Promotorbereiches des jeweiligen Tumor-assoziierten Genproduktes nutzen. Der Nachweis solcher Methylierungsmuster kann unter Nutzung von PCR-basierenden Verfahren, mit Hilfe von Restriktionsenzymen oder durch Sequenzierung erfolgen. Ein dazu geeignetes Test kann dabei folgendermaßen aufgebaut sein: (1) Extraktion von DNA aus Gewebeproben von Patienten z.B. unter Nutzung von paraffineingebettetem Material, (2) Behandlung der DNA mit Bisulfit-haltigen Reagenzien (z.B. wie beschrieben in Clark SJ et al., Nucleic Acids Res. 22(15):2990-7, 1994), (3) Amplifikation von DNA mit PCR, und (4) Analyse durch Bestimmung der Menge sequenzspezifischer Amplifikationsprodukte (z.B. durch quantitative PCR, Hybridisierungsverfahren wie Microarrayverfahren).

Die erfindungsgemäßen Diagnoseverfahren können auch eine Nutzung der erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigene als prognostische Marker betreffen, um eine Metastatisierung z.B. durch Testen des Migrationsverhalten von Zellen und daher einen verschlechterten Krankheitsverlauf zu prädictieren, wodurch unter anderem die Planung einer aggressiveren Therapie ermöglicht wird.

30

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Bestimmung der Regression, des Verlaufs oder des Ausbruchs einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend die Überwachung einer Probe aus einem Patienten, der die

Erkrankung aufweist oder in Verdacht steht, an der Erkrankung zu erkranken in Bezug auf einen oder mehrere Parameter, die aus der Gruppe ausgewählt sind bestehend aus (i) der Menge der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teil davon, (ii) der Menge des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon, (iii) der Menge an Antikörpern, die an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon binden, und (iv) der Menge an cytolytischen T-Zellen oder Helfer-T-Zellen, die für einen Komplex zwischen dem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem MHC-Molekül spezifisch sind. Vorzugsweise umfasst das Verfahren die Bestimmung des oder der Parameter zu einem ersten Zeitpunkt in einer ersten Probe und zu einem zweiten Zeitpunkt in einer weiteren Probe, wobei durch einen Vergleich der beiden Proben der Verlauf der Erkrankung ermittelt wird. In bestimmten Ausführungsformen zeichnet sich die Erkrankung durch die Expression oder abnormale Expression mehrerer verschiedener Tumor-assoziierten Antigene aus und die Überwachung umfasst eine Überwachung (i) der Menge mehrerer Nukleinsäuren, die für die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene kodieren, oder von Teilen davon und/oder (ii) der Menge der mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder von Teilen davon und/oder (iii) der Menge mehrerer Antikörper, die an die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder an Teile davon binden, und/oder (iv) der Menge mehrerer cytolytischer T-Zellen oder Helfer-T-Zellen, die für Komplexe zwischen den mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigenen oder von Teilen davon und MHC-Molekülen spezifisch sind.

Ein Nachweis einer Nukleinsäure oder eines Teils davon oder eine Bestimmung bzw. Überwachung der Menge einer Nukleinsäure oder eines Teils davon kann erfindungsgemäß mit einer Polynukleotid-Sonde erfolgen, die spezifisch mit der Nukleinsäure oder dem Teil davon hybridisiert, oder kann durch selektive Amplifikation der Nukleinsäure oder des Teils davon erfolgen. In einer Ausführungsform umfasst die Polynukleotid-Sonde eine Sequenz von 6-50, insbesondere 10-30, 15-30 oder 20-30 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure.

In bestimmten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Diagnoseverfahren erfolgt eine selektive Amplifikation des Promotorbereichs oder eines Teils davon einer Nukleinsäure, die für ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen kodiert und in Form von genomischer DNA vorliegt, nach Behandlung mit einem bisulfithaltigen Reagenz. Die Nukleinsäure wird vorzugsweise vor einer Behandlung mit dem bisulfithaltigen Reagenz aus

einer Probe eines zu untersuchenden Patienten isoliert. Die bei einer solchen Amplifikation verwendeten Oligonukleotide weisen vorzugsweise eine Sequenz auf, die an die mit dem bisulfithaltigen Reagenz behandelte Nukleinsäure binden, vorzugsweise dazu vollständig komplementär sind. Vorzugsweise sind die Oligonukleotide einem unterschiedlichen Grad einer Methylierung der Nukleinsäure angepaßt und bedingen differenzierbare Amplifikationsprodukte.

Ein Nachweis eines Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon oder eine Bestimmung bzw. Überwachung der Menge eines Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon kann erfindungsgemäß mit einem Antikörper erfolgen, der spezifisch an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon bindet.

In bestimmten Ausführungsformen liegt das nachzuweisende Tumor-assoziierte Antigen oder der Teil davon in einem Komplex mit einem MHC-Molekül, insbesondere einem HLA-Molekül vor.

Ein Nachweis eines Antikörpers oder die Bestimmung bzw. Überwachung der Menge an Antikörpern kann erfindungsgemäß mit einem Protein oder Peptid erfolgen, das spezifisch an den Antikörper bindet.

Ein Nachweis von cytolytischen T-Zellen oder Helfer-T-Zellen oder die Bestimmung bzw. Überwachung der Menge an cytolytischen T-Zellen oder Helfer-T-Zellen, die für Komplexe zwischen einem Antigen oder einem Teil davon und MHC-Molekülen spezifisch sind, kann erfindungsgemäß mit einer Zelle erfolgen, die den Komplex zwischen dem Antigen oder dem Teil davon und einem MHC-Molekül präsentiert.

Die für einen Nachweis oder für eine Bestimmung bzw. Überwachung verwendete Polynukleotid-Sonde, der Antikörper, das Protein oder Peptid oder die Zelle sind vorzugsweise nachweisbar markiert. In bestimmten Ausführungsformen ist der nachweisbare Marker ein radioaktiver Marker oder ein Enzymmarker. Der Nachweis von T-Lymphozyten kann zusätzlich durch Nachweis ihrer Proliferation, ihrer Zytokinproduktion, sowie ihrer cytotoxischen Aktivität erfolgen, die durch die spezifische Stimulation mit dem Komplex aus MHC und Tumor-assoziiertem Antigen oder Teilen davon ausgelöst wird. Der Nachweis von T-Lymphozyten kann ferner durch ein rekombinantes MHC-Molekül oder auch einen

Komplex aus mehreren MHC-Molekülen, die mit dem jeweiligen immunogenen Fragment aus einem oder mehreren der Tumor-assoziierten Antigene beladen sind, und durch Kontaktierung des spezifischen T-Zell-Rezeptors erfolgen, der spezifische T-Lymphozyten identifizieren kann.

5

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Behandlung, Diagnose oder Überwachung einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend die Verabreichung eines Antikörpers, der an das Tumor-assoziierte Antigen oder

10 einen Teil davon bindet und mit einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel gekoppelt ist. Der Antikörper kann ein monoklonaler Antikörper sein. In weiteren Ausführungsformen ist der Antikörper ein chimärer oder humanisierter Antikörper oder ein Fragment eines natürlichen Antikörpers.

15 Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend (i) die Entfernung einer Probe mit immunreaktiven Zellen aus dem Patienten, (ii) die Kontaktierung der Probe mit einer Wirtszelle, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimiert, unter

20 Bedingungen, die eine Produktion cytolytischer T-Zellen gegen das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon begünstigen, und (iii) das Einbringen der cytolytischen T-Zellen in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist, Zellen zu lysieren, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimieren. Die Erfindung betrifft ebenfalls die Klonierung des T-Zell-Rezeptors von cytolytischen T-Zellen gegen das Tumor-assoziierte

25 Antigen. Dieser kann in andere T-Zellen transferiert werden, die damit die erwünschte Spezifität erhalten und wie unter (iii) in den Patienten eingebracht werden können.

In einer Ausführungsform exprimiert die Wirtszelle ein HLA-Molekül endogen. In einer weiteren Ausführungsform exprimiert die Wirtszelle ein HLA-Molekül und/oder das Tumor-

30 assoziierte Antigen oder den Teil davon rekombinant. Vorzugsweise ist die Wirtszelle nicht-proliferativ. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Wirtszelle eine Antigen-präsentierende Zelle, insbesondere eine dendritische Zelle, ein Monozyt oder ein Makrophage.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend (i) die Identifizierung einer für ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen kodierenden Nukleinsäure, die von Zellen exprimiert wird, die mit der Erkrankung assoziiert sind, (ii) die Transfektion einer Wirtszelle mit der Nukleinsäure oder einem Teil davon, (iii) die Kultivierung der transfizierten Wirtszelle für eine Expression der Nukleinsäure (dies ist bei Erreichen einer hohen Transfektionsrate nicht obligat) und (iv) das Einbringen der Wirtszellen oder eines Extrakts davon in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist, die Immunreaktion gegen die Zellen des Patienten, die mit der Erkrankung assoziiert sind, zu erhöhen. Das Verfahren kann ferner die Identifizierung eines MHC-Moleküls, das das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon präsentiert, umfassen, wobei die Wirtszelle das identifizierte MHC-Molekül exprimiert und das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon präsentiert. Die Immunreaktion kann eine B-Zellen-Reaktion oder eine T-Zellen-Reaktion umfassen. Des weiteren kann eine T-Zellen-Reaktion die Produktion von cytolytischen T-Zellen und/oder Helfer-T-Zellen umfassen, die spezifisch für die Wirtszellen sind, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon präsentieren oder spezifisch für Zellen des Patienten sind, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimieren.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Behandlung einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend (i) die Identifikation von Zellen aus dem Patienten, die abnormale Mengen des Tumor-assoziierten Antigens exprimieren, (ii) die Isolierung einer Probe der Zellen, (iii) die Kultivierung der Zellen und (iv) das Einbringen der Zellen in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist, eine Immunreaktion gegen die Zellen auszulösen.

Vorzugsweise sind die erfindungsgemäß verwendeten Wirtszellen nicht-proliferativ oder werden nicht-proliferativ gemacht. Eine Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, ist insbesondere Krebs.

Des weiteren betrifft die vorliegende Erfindung eine Nukleinsäure, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst,

die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon, (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert, (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist. Des weiteren betrifft die Erfindung eine Nukleinsäure, die für ein Protein oder Polypeptid kodiert, das eine Aminosäuresequenz umfasst, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung Promotorsequenzen von erfindungsgemäßen Nukleinsäuren. Diese können funktionell mit einem anderen Gen vorzugsweise in einem Expressionsvektor verbunden werden, und somit die selektive Expression dieses Gens in entsprechenden Zellen gewährleisten.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein rekombinantes Nukleinsäuremolekül, insbesondere DNA- oder RNA-Molekül, das eine erfindungsgemäße Nukleinsäure umfasst.

Die Erfindung betrifft auch Wirtszellen, die eine erfindungsgemäße Nukleinsäure oder ein rekombinantes Nukleinsäuremolekül, das eine erfindungsgemäße Nukleinsäure umfasst, enthalten.

Die Wirtszelle kann ferner eine Nukleinsäure umfassen, die für ein HLA-Molekül kodiert. In einer Ausführungsform exprimiert die Wirtszelle das HLA-Molekül endogen. In einer weiteren Ausführungsform exprimiert die Wirtszelle das HLA-Molekül und/oder die erfindungsgemäße Nukleinsäure oder einen Teil davon rekombinant. Vorzugsweise ist die Wirtszelle nicht-proliferativ. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Wirtszelle eine

Antigen-präsentierende Zelle, insbesondere eine dendritische Zelle, ein Monozyt oder ein Makrophage.

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung Oligonukleotide, die mit einer
5 erfindungsgemäß identifizierten Nukleinsäure hybridisieren und als genetische Sonden oder
als "Antisense"-Moleküle verwendet werden können. Nukleinsäuremoleküle in der Form von
Oligonukleotid-Primern oder kompetenten Proben, die mit einer erfindungsgemäß
identifizierten Nukleinsäure oder Teilen davon hybridisieren, können zum Auffinden von
Nukleinsäuren verwendet werden, die zu der erfindungsgemäß identifizierten Nukleinsäure
10 homolog sind. PCR-Amplifikation, Southern- und Northern-Hybridisierung können zum
Auffinden homologer Nukleinsäuren eingesetzt werden. Die Hybridisierung kann unter
niedrig-, besser unter mittel- und am besten unter hoch-stringenten Bedingungen erfolgen.
Der Begriff „stringente Bedingungen“ betrifft erfindungsgemäß Bedingungen, die eine
spezifische Hybridisierung zwischen Polynukleotiden erlauben.

15 In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Protein oder Polypeptid, das von einer
Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus (a) einer
Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist,
bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69,
20 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149,
153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223,
227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des
Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon, (b) einer Nukleinsäure, die unter
stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert, (c) einer Nukleinsäure,
25 die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und (d) einer
Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist. In einer
bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Protein oder Polypeptid, das eine
Aminosäuresequenz umfasst, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus SEQ ID NOs: 2, 6,
10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102,
30 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176,
180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252,
256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls, einem
Teil oder Derivat davon.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein immunogenes Fragment eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens. Das Fragment bindet vorzugsweise an einen menschlichen HLA-Rezeptor oder menschlichen Antikörper. Vorzugsweise umfasst ein erfindungsgemäßes Fragment eine Sequenz von mindestens 6, insbesondere mindestens 8, mindestens 10, mindestens 12, mindestens 15, mindestens 20, mindestens 30 oder mindestens 50 Aminosäuren.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Mittel, das an ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen oder an einen Teil davon bindet. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Mittel ein Antikörper. In weiteren Ausführungsformen ist der Antikörper ein chimärer, ein humanisierter oder mit kombinatorischen Techniken hergestellte Antikörper oder ein Fragment eines Antikörpers. Des weiteren betrifft die Erfindung einen Antikörper, der selektiv an einen Komplex aus (i) einem erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und (ii) einem MHC-Molekül bindet, an das das erfindungsgemäß identifizierte Tumor-assoziierte Antigen oder der Teil davon bindet, wobei der Antikörper nicht alleine an (i) oder (ii) bindet. Ein erfindungsgemäßer Antikörper kann ein monoklonaler Antikörper sein. In weiteren Ausführungsformen ist der Antikörper ein chimärer oder humanisierter Antikörper oder ein Fragment eines natürlichen Antikörpers.

Des weiteren betrifft die Erfindung ein Konjugat zwischen einem erfindungsgemäßen Mittel, das an ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen oder an einen Teil davon bindet, oder einem erfindungsgemäßen Antikörper und einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel. In einer Ausführungsform ist das therapeutische oder diagnostische Mittel ein Toxin.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung einen Kit zum Nachweis der Expression oder abnormalen Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens, umfassend Mittel zum Nachweis (i) der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon, (ii) des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon, (iii) von Antikörpern, die an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon binden, und/oder (iv) von T-Zellen, die für einen Komplex zwischen dem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem MHC-Molekül spezifisch sind. In einer Ausführungsform sind die Mittel zum Nachweis der Nukleinsäure oder des Teils davon Nukleinsäuremoleküle

für die selektive Amplifikation der Nukleinsäure, die insbesondere eine Sequenz von 6-50, insbesondere 10-30, 15-30 oder 20-30 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure umfassen.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Erfindungsgemäß werden Gene beschrieben, die in Tumorzellen selektiv exprimiert oder aberrant exprimiert werden und Tumor-assoziierte Antigene darstellen.

5

Erfindungsgemäß sind diese Gene oder ihre Derivate bevorzugte Zielstrukturen für therapeutische Ansätze. Konzeptionell können die therapeutischen Ansätze auf eine Hemmung der Aktivität des selektiv exprimierten Tumor-assoziierten Genproduktes zielen. Dies ist dann sinnvoll, wenn die aberrante respektive selektive Expression funktionell von tumorpathogenetischer Bedeutung ist und ihre Unterbindung mit einer selektiven Schädigung der entsprechenden Zellen einhergeht. Andere therapeutische Konzepte betrachten Tumor-assoziierte Antigene als Markierungen, die Effektormechanismen mit zellschädigendem Potential selektiv zu Tumorzellen rekrutieren. Hierbei ist die Funktion des Zielmoleküls selbst und seine Rolle bei der Tumorentstehung vollkommen unerheblich.

15

Mit „Derivat“ einer Nukleinsäure ist erfindungsgemäß gemeint, dass einzelne oder multiple Nukleotidsubstitutionen, -deletionen und/oder -additionen in der Nukleinsäure vorliegen. Weiterhin umfasst der Begriff „Derivat“ auch eine chemische Derivatisierung einer Nukleinsäure an einer Base, einem Zucker oder Phosphat eines Nukleotids. Der Begriff „Derivat“ umfasst auch Nukleinsäuren, die nicht in der Natur vorkommende Nukleotide und Nukleotidanaloga enthalten.

20

Eine Nukleinsäure ist erfindungsgemäß vorzugsweise Desoxyribonukleinsäure (DNA) oder Ribonukleinsäure (RNA). Nukleinsäuren umfassen erfindungsgemäß genomische DNA, cDNA, mRNA, rekombinant hergestellte und chemisch synthetisierte Moleküle. Eine Nukleinsäure kann erfindungsgemäß als einzelsträngiges oder doppelsträngiges und lineares oder kovalent kreisförmig geschlossenes Molekül vorliegen.

25

Die erfindungsgemäß beschriebenen Nukleinsäuren sind vorzugsweise isoliert. Der Begriff „isolierte Nukleinsäure“ bedeutet erfindungsgemäß, dass die Nukleinsäure (i) *in vitro* amplifiziert wurde, zum Beispiel durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR), (ii) rekombinant durch Klonierung produziert wurde, (iii) gereinigt wurde, zum Beispiel durch Spaltung und gelelektrophoretische Auftrennung, oder (iv) synthetisiert wurde, zum Beispiel durch

30

chemische Synthese. Eine isolierte Nukleinsäure ist eine Nukleinsäure, die für eine Manipulierung durch rekombinante DNA-Techniken zur Verfügung steht.

5 Eine Nukleinsäure ist dann zu einer anderen Nukleinsäure „komplementär“, wenn die beiden Sequenzen miteinander hybridisieren und ein stabiles Duplexmolekül eingehen können, wobei die Hybridisierung vorzugsweise unter Bedingungen erfolgt, die eine spezifische Hybridisierung zwischen Polynukleotiden erlauben (stringente Bedingungen). Stringente Bedingungen sind beispielsweise in Molecular Cloning: A Laboratory Manual, J. Sambrook et al., Hrsg., 2. Auflage, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 1989, oder Current Protocols in Molecular Biology, F.M. Ausubel et al., Hrsg., John Wiley & Sons, Inc., New York beschrieben und betreffen beispielsweise die Hybridisierung bei 65°C in Hybridisierungspuffer (3,5 x SSC, 0,02% Ficoll, 0,02% Polyvinylpyrrolidon, 0,02% Rinderserumalbumin, 2,5 mM NaH₂PO₄ (pH 7), 0,5% SDS, 2 mM EDTA). SSC ist eine Lösung mit jeweils 0,15 M Natriumchlorid und Natriumcitrat, pH 7. Nach der 15 Hybridisierung wird die Membran, auf die die DNA übertragen wurde, beispielsweise in 2 x SSC bei Raumtemperatur und sodann in 0,1 - 0,5 x SSC / 0,1 x SDS bei Temperaturen bis 68°C gewaschen.

20 Komplementäre Nukleinsäuren weisen erfindungsgemäß mindestens 40%, insbesondere mindestens 50%, mindestens 60%, mindestens 70%, mindestens 80%, mindestens 90% und vorzugsweise mindestens 95%, mindestens 98% oder mindestens 99% Identität der Nukleotide auf.

25 Nukleinsäuren, die für Tumor-assoziierte Antigene kodieren, können erfindungsgemäß alleine oder in Kombination mit anderen Nukleinsäuren, insbesondere heterologen Nukleinsäuren, vorliegen. In bevorzugten Ausführungsformen liegt eine Nukleinsäure funktionell in Verbindung mit Expressionskontrollsequenzen oder regulatorischen Sequenzen vor, die in Bezug zu der Nukleinsäure homolog oder heterolog sein können. Eine kodierende Sequenz und eine regulatorische Sequenz sind dann „funktionell“ miteinander verbunden, falls sie 30 derart kovalent miteinander verknüpft sind, dass die Expression oder Transkription der kodierenden Sequenz unter der Kontrolle oder unter dem Einfluss der regulatorischen Sequenz steht. Falls die kodierende Sequenz in ein funktionelles Protein translatiert werden soll, führt bei einer funktionellen Verbindung einer regulatorischen Sequenz mit der kodierenden Sequenz eine Induktion der regulatorischen Sequenz zu einer Transkription der

kodierenden Sequenz, ohne dass es zu einer Leserasterverschiebung in der kodierenden Sequenz oder zu einem Unvermögen der kodierenden Sequenz kommt, in das gewünschte Protein oder Peptid translatiert zu werden.

- 5 Der Begriff „Expressionskontrollsequenz“ oder „regulatorische Sequenz“ umfasst erfindungsgemäß Promotoren, Enhancer und andere Kontrollelemente, die die Expression eines Gens steuern. In bestimmten erfindungsgemäßen Ausführungsformen sind die Expressionskontrollsequenzen regulierbar. Die genaue Struktur von regulatorischen Sequenzen kann speziesabhängig oder zelltypusabhängig variieren, umfasst jedoch im
10 allgemeinen 5'-nicht-transkribierte und 5'-nicht-translatierte Sequenzen, die an der Initiation der Transkription bzw. Translation beteiligt sind wie TATA-Box, Capping-Sequenz, CAAT-Sequenz und ähnliches. Insbesondere umfassen 5'-nicht-transkribierte Regulationssequenzen eine Promotorregion, die eine Promotorsequenz für eine transkriptionelle Kontrolle des funktionell verbundenen Gens einschließt. Regulatorische Sequenzen können auch Enhancer-
15 Sequenzen oder stromaufwärts gelegene Aktivatorsequenzen umfassen.

Zum einen können also die hier dargestellten Tumorassoziierten Antigene mit beliebigen Expressionskontrollsequenzen und Promotoren kombiniert werden. Zum anderen aber können erfindungsgemäß die Promotoren der hier dargestellten Tumor-assoziierten Genprodukte mit
20 beliebigen anderen Genen kombiniert werden. Dies erlaubt, die selektive Aktivität dieser Promotoren zu nutzen.

Des weiteren kann eine Nukleinsäure erfindungsgemäß in Verbindung mit einer anderen Nukleinsäure vorliegen, die für ein Polypeptid kodiert, das eine Sekretion des durch die
25 Nukleinsäure kodierten Proteins oder Polypeptids aus einer Wirtszelle steuert. Auch kann eine Nukleinsäure erfindungsgemäß in Verbindung mit einer anderen Nukleinsäure vorliegen, die für ein Polypeptid kodiert, das eine Verankerung des kodierten Proteins oder Polypeptids auf der Zellmembran der Wirtszelle oder seine Kompartimentalisierung in bestimmte Organellen dieser Zelle herbeiführt.

30

In einer bevorzugten Ausführungsform ist ein rekombinantes DNA-Molekül erfindungsgemäß ein Vektor, gegebenenfalls mit einem Promotor, der die Expression einer Nukleinsäure, z.B. einer Nukleinsäure, die für eine erfindungsgemäße Tumor-assoziiertes Antigen kodiert, steuert. Der Begriff „Vektor“ wird dabei in seiner allgemeinsten Bedeutung verwendet und

umfasst jegliche intermediären Vehikel für eine Nukleinsäure, die es z.B. ermöglichen, die Nukleinsäure in prokaryontische und/oder in eukaryontische Zellen einzubringen und gegebenenfalls in ein Genom zu integrieren. Solche Vektoren werden vorzugsweise in der Zelle repliziert und/oder exprimiert. Ein intermediäres Vehikel kann z.B. für den Gebrauch bei der Elektroporation, beim Mikroprojektilbeschuss, bei der liposomalen Verabreichung, beim Transfer mit Hilfe von Agrobakterien oder bei der Insertion über DNA- oder RNA-Viren angepasst sein. Vektoren umfassen Plasmide, Phagemide, Bacteriophage oder Virusgenome.

- 10 Die Nukleinsäuren, die für ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen kodieren, können für eine Transfektion von Wirtszellen eingesetzt werden. Mit Nukleinsäuren ist dabei sowohl rekombinante DNA wie auch RNA gemeint. Rekombinante RNA kann durch *in vitro*-Transkription von einer DNA-Matrize hergestellt werden. Sie kann des weiteren vor Applikation durch stabilisierende Sequenzen, Capping und Poly-Adenylierung modifiziert werden. Der Begriff „Wirtszelle“ betrifft erfindungsgemäß jede Zelle, die mit einer exogenen Nukleinsäure transformierbar oder transfizierbar ist. Der Begriff „Wirtszellen“ umfasst erfindungsgemäß prokaryontische (z.B. *E. coli*) oder eukaryontische (z.B. dendritische Zellen, B-Zellen, CHO-Zellen, COS-Zellen, K562-Zellen, Hefezellen und Insektenzellen). Besonders bevorzugt sind Säugerzellen wie Zellen aus Mensch, Maus, Hamster, Schwein, Ziege und Primaten. Die Zellen können aus einer Vielzahl von Gewebetypen abgeleitet sein und umfassen primäre Zellen und Zelllinien. Spezifische Beispiele umfassen Keratinozyten, periphere Blutleukozyten, Stammzellen des Knochenmarks und embryonale Stammzellen. In weiteren Ausführungsformen ist die Wirtszelle eine Antigen-präsentierende Zelle, insbesondere eine dendritische Zelle, ein Monozyt oder Makrophage. Eine Nukleinsäure kann in der Wirtszelle in einer einzigen oder in mehreren Kopien vorliegen und wird in einer Ausführungsform in der Wirtszelle exprimiert.

- Der Begriff “Expression” wird erfindungsgemäß in seiner allgemeinsten Bedeutung verwendet und umfasst die Produktion von RNA oder von RNA und Protein. Er umfasst auch eine teilweise Expression von Nukleinsäuren. Des weiteren kann die Expression transient oder stabil erfolgen. Bevorzugte Expressionssysteme in Säugerzellen umfassen pcDNA3.1 und pRc/CMV (Invitrogen, Carlsbad, CA), die einen selektierbaren Marker enthalten wie ein Gen, das eine Resistenz gegenüber G418 verleiht (und somit eine Selektion stabil

transfizierter Zelllinien ermöglicht), und die Enhancer-Promotor-Sequenzen von Cytomegalovirus (CMV).

5 In den Fällen der Erfindung, in denen ein HLA-Molekül ein Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon präsentiert, kann ein Expressionsvektor auch eine Nukleinsäuresequenz umfassen, die für das HLA-Molekül kodiert. Die Nukleinsäuresequenz, die für das HLA-Molekül kodiert, kann auf demselben Expressionsvektor wie die Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon kodiert, vorliegen oder beide Nukleinsäuren können auf verschiedenen Expressionsvektoren vorliegen. Im letzteren Fall können die beiden
10 Expressionsvektoren in eine Zelle cotransfiziert werden. Falls eine Wirtszelle weder das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon noch das HLA-Molekül exprimiert, werden beide dafür kodierenden Nukleinsäuren entweder auf demselben Expressionsvektor oder auf verschiedenen Expressionsvektoren in die Zelle transfiziert. Falls die Zelle bereits das HLA-Molekül exprimiert, kann nur die Nukleinsäuresequenz, die für das Tumor-assoziierte
15 Antigen oder den Teil davon kodiert, in die Zelle transfiziert werden.

Erfindungsgemäß umfasst sind Kits zur Amplifikation einer Nukleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodiert. Solche Kits umfassen beispielsweise ein Paar von Amplifikationsprimern, die an die Nukleinsäure hybridisieren, die für das Tumor-assoziierte
20 Antigen kodiert. Die Primer umfassen vorzugsweise eine Sequenz von 6-50, insbesondere 10-30, 15-30 oder 20-30 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure und sind nicht-überlappend, um die Bildung von Primer-Dimeren zu vermeiden. Einer der Primer wird an einen Strang der Nukleinsäure hybridisieren, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, und der andere Primer wird an den komplementären Strang in einer Anordnung hybridisieren,
25 die eine Amplifikation der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, erlaubt.

„Antisense“-Moleküle oder „Antisense“-Nukleinsäuren können zur Regulierung, insbesondere der Reduktion der Expression einer Nukleinsäure verwendet werden. Der
30 Begriff „Antisense-Molekül“ oder „Antisense-Nukleinsäure“ betrifft erfindungsgemäß ein Oligonukleotid, das ein Oligoribonukleotid, Oligodesoxyribonukleotid, modifiziertes Oligoribonukleotid oder modifiziertes Oligodesoxyribonukleotid ist und das unter physiologischen Bedingungen an DNA, die ein bestimmtes Gen umfasst, oder mRNA dieses Gens hybridisiert, wodurch die Transkription dieses Gens und/oder die Translation dieser

mRNA gehemmt wird. Ein "Antisense-Molekül" umfasst erfindungsgemäß auch ein Konstrukt, das eine Nukleinsäure oder einen Teil davon in reverser Orientierung in Bezug auf ihren natürlichen Promotor enthält. Ein Antisense-Transkript einer Nukleinsäure oder eines Teils davon kann ein Duplexmolekül mit der natürlich vorkommenden mRNA, die das Enzym spezifiziert, eingehen und so eine Akkumulation von oder die Translation der mRNA in das aktive Enzym verhindern. Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung von Ribozymen zur Inaktivierung einer Nukleinsäure. Bevorzugte erfindungsgemäße Antisense-Oligonukleotide weisen eine Sequenz von 6-50, insbesondere 10-30, 15-30 oder 20-30 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Ziel-Nukleinsäure auf und sind vorzugsweise vollständig zu der Ziel-Nukleinsäure oder einem Teil davon komplementär.

In bevorzugten Ausführungsformen hybridisiert das Antisense-Oligonukleotid mit einer N-terminalen oder 5'-stromaufwärts gelegenen Stelle wie einer Translationsinitiations-, Transkriptionsinitiations- oder Promotorstelle. In weiteren Ausführungsformen hybridisiert das Antisense-Oligonukleotid mit einer 3'-nicht-translatierten Region oder mRNA-Spleiß-Stelle.

In einer Ausführungsform besteht ein erfindungsgemäßes Oligonukleotid aus Ribonukleotiden, Desoxyribonukleotiden oder einer Kombination davon. Dabei sind das 5'-Ende eines Nukleotids und das 3'-Ende eines anderen Nukleotids durch eine Phosphodiesterbindung miteinander verknüpft. Diese Oligonukleotide können in herkömmlicher Weise synthetisiert oder rekombinant produziert werden.

In bevorzugten Ausführungsformen ist ein erfindungsgemäßes Oligonukleotid ein „modifiziertes“ Oligonukleotid. Dabei kann das Oligonukleotid, um beispielsweise seine Stabilität oder therapeutische Wirksamkeit zu erhöhen, auf verschiedenste Art und Weise modifiziert sein ohne dass seine Fähigkeit, an sein Ziel zu binden, beeinträchtigt wird. Der Begriff „modifiziertes Oligonukleotid“ bedeutet erfindungsgemäß ein Oligonukleotid, bei dem (i) mindestens zwei seiner Nukleotide durch eine synthetische Internukleosidbindung (d.h. eine Internukleosidbindung, die keine Phosphodiesterbindung ist) miteinander verknüpft sind und/oder (ii) eine chemische Gruppe kovalent mit dem Oligonukleotid verbunden ist, die normalerweise nicht bei Nukleinsäuren auftritt. Bevorzugte synthetische Internukleosidbindungen sind Phosphorothioate, Alkylphosphonate, Phosphorodithioate,

Phosphatester, Alkylphosphonothioate, Phosphoramidate, Carbamate, Carbonate, Phosphattriester, Acetamidate, Carboxymethylester und Peptide.

5 Der Begriff „modifiziertes Oligonukleotid“ umfasst auch Oligonukleotide mit einer kovalent modifizierten Base und/oder Zucker. „Modifizierte Oligonukleotide“ umfassen beispielsweise Oligonukleotide mit Zuckerresten, die kovalent an organische Gruppen mit einem geringen Molekulargewicht gebunden sind, die keine Hydroxylgruppe an der 3'-Position und keine Phosphatgruppe an der 5'-Position sind. Modifizierte Oligonukleotide können beispielsweise einen 2'-O-alkylierten Riboserest oder einen anderen Zucker anstelle von Ribose wie
10 Arabinose umfassen.

Die erfindungsgemäß beschriebenen Proteine und Polypeptide sind vorzugsweise isoliert. Die Begriffe „isoliertes Protein“ oder „isoliertes Polypeptid“ bedeuten, dass das Protein oder Polypeptid von seiner natürlichen Umgebung getrennt ist. Ein isoliertes Protein oder
15 Polypeptid kann in einem im wesentlichen aufgereinigten Zustand vorliegen. Der Begriff „im wesentlichen aufgereinigt“ bedeutet, dass das Protein oder Polypeptid im wesentlichen frei von anderen Substanzen vorliegt, mit denen es in der Natur oder *in vivo* vorliegt.

Solche Proteine und Polypeptide dienen beispielsweise der Herstellung von Antikörpern und
20 sind in einem immunologischen oder diagnostischen Assay oder als Therapeutika einsetzbar. Erfindungsgemäß beschriebene Proteine und Polypeptide können aus biologischen Proben wie Gewebe- oder Zellhomogenaten isoliert werden und können auch rekombinant in einer Vielzahl pro- oder eukaryontischer Expressionssysteme exprimiert werden.

25 „Derivate“ eines Proteins oder Polypeptids oder einer Aminosäuresequenz im Sinne dieser Erfindung umfassen Aminosäure-Insertionsvarianten, Aminosäure-Deletionsvarianten und/oder Aminosäure-Substitutionsvarianten.

Aminosäure-Insertionsvarianten umfassen amino- und/oder carboxyterminale Fusionen,
30 sowie Insertionen von einzelnen oder mehreren Aminosäuren in einer bestimmten Aminosäuresequenz. Bei Aminosäure-Sequenzvarianten mit einer Insertion werden ein oder mehrere Aminosäurereste in eine vorbestimmte Stelle in einer Aminosäuresequenz eingebracht, obwohl eine zufällige Insertion mit geeignetem Screening des resultierenden Produkts auch möglich ist. Aminosäure-Deletionsvarianten sind durch das Entfernen von

einer oder mehreren Aminosäuren aus der Sequenz charakterisiert. Aminosäure-Substitutionsvarianten zeichnen sich dadurch aus, dass wenigstens ein Rest in der Sequenz entfernt und ein anderer Rest an dessen Stelle eingefügt wird. Vorzugsweise befinden sich die Modifikationen an Positionen in der Aminosäuresequenz, die zwischen homologen Proteinen oder Polypeptiden nicht konserviert sind. Vorzugsweise werden Aminosäuren durch andere mit ähnlichen Eigenschaften, wie Hydrophobizität, Hydrophilizität, Elektronegativität, Volumen der Seitenkette und ähnliches, ersetzt (konservative Substitution). Konservative Substitutionen betreffen beispielsweise den Austausch einer Aminosäure durch eine andere, wobei beide Aminosäuren in derselben nachstehenden Gruppe aufgeführt sind:

1. kleine aliphatische, nicht-polare oder leicht-polare Reste: Ala, Ser, Thr (Pro, Gly)
2. negativ geladene Reste und ihre Amide: Asn, Asp, Glu, Gln
3. positiv geladene Reste: His, Arg, Lys
4. große aliphatische, nicht-polare Reste: Met, Leu, Ile, Val (Cys)
5. große aromatische Reste: Phe, Tyr, Trp.

Drei Reste sind aufgrund ihrer besonderen Rolle für die Proteinarchitektur in Klammern gesetzt. Gly ist der einzige Rest ohne eine Seitenkette und verleiht der Kette somit Flexibilität. Pro besitzt eine ungewöhnliche Geometrie, die die Kette stark einschränkt. Cys kann eine Disulfidbrücke bilden.

Die oben beschriebenen Aminosäure-Varianten können leicht mit Hilfe von bekannten Peptidsynthesetechniken wie z.B. durch „Solid Phase Synthesis“ (Merrifield, 1964) und ähnliche Verfahren oder durch rekombinante DNA-Manipulation hergestellt werden. Techniken, um Substitutionsmutationen an vorbestimmten Stellen in DNA einzubringen, die eine bekannte oder teilweise bekannte Sequenz besitzt, sind gut bekannt und umfassen z.B. M13-Mutagenese. Die Manipulation von DNA-Sequenzen zur Herstellung von Proteinen mit Substitutionen, Insertionen oder Deletionen ist z.B. in Sambrook et. al. (1989) ausführlich beschrieben.

„Derivate“ von Proteinen oder Polypeptiden umfassen erfindungsgemäß auch einzelne oder multiple Substitutionen, Deletionen und/oder Additionen jeglicher Moleküle, die mit dem Enzym assoziiert sind, wie Kohlenhydrate, Lipide und/oder Proteine oder Polypeptide. Ferner

erstreckt sich der Begriff „Derivat“ auch auf alle funktionellen chemischen Äquivalente der Proteine oder Polypeptide.

Ein Teil oder Fragment eines Tumor-assoziierten Antigens weist erfindungsgemäß eine funktionelle Eigenschaft des Polypeptids auf, aus dem es abgeleitet ist. Solche funktionellen Eigenschaften umfassen die Interaktion mit Antikörpern, die Interaktion mit anderen Polypeptiden oder Proteinen, die selektive Bindung von Nukleinsäuren und eine enzymatische Aktivität. Eine bedeutende Eigenschaft ist die Fähigkeit, einen Komplex mit HLA einzugehen und gegebenenfalls eine Immunreaktion zu erzeugen. Diese Immunreaktion kann auf Stimulation von cytotoxischen oder Helfer-T-Zellen beruhen. Vorzugsweise umfasst ein erfindungsgemäßer Teil oder Fragment eines Tumor-assoziierten Antigens eine Sequenz von mindestens 6, insbesondere mindestens 8, mindestens 10, mindestens 12, mindestens 15, mindestens 20, mindestens 30 oder mindestens 50 aufeinanderfolgenden Aminosäuren aus dem Tumor-assoziierten Antigen. Ein Teil oder Fragment eines Tumor-assoziierten Antigens ist vorzugsweise ein Teil des Tumor-assoziierten Antigens, der dem nicht-Transmembrananteil, insbesondere dem extrazellulären Anteil des Antigens entspricht oder davon umfasst wird.

Ein Teil oder ein Fragment einer Nukleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodiert, betrifft erfindungsgemäß den Teil der Nukleinsäure, der zumindest für das Tumor-assoziierte Antigen und/oder für einen Teil oder ein Fragment des Tumor-assoziierten Antigens wie vorstehend definiert kodiert. Vorzugsweise ist ein Teil oder Fragment einer Nukleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodiert, derjenige Teil, der dem offenen Leserahmen, insbesondere wie im Sequenzprotokoll angegeben entspricht.

25

Die Isolierung und Identifizierung von Genen, die für Tumor-assoziierte Antigene kodieren, ermöglicht auch die Diagnose einer Erkrankung, die sich durch die Expression von einem oder mehreren Tumor-assoziierten Antigenen auszeichnet. Diese Verfahren umfassen die Bestimmung einer oder mehrerer Nukleinsäuren, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodieren, und/oder die Bestimmung der kodierten Tumor-assoziierten Antigene und/oder von davon abgeleiteten Peptiden. Eine Bestimmung der Nukleinsäure kann in herkömmlicher Weise erfolgen, einschließlich durch Polymerase-Kettenreaktion oder Hybridisierung mit einer markierten Sonde. Eine Bestimmung von Tumor-assoziierten Antigenen oder davon abgeleiteten Peptiden kann durch ein Screening von Patienten-Antisera in Bezug auf eine

Erkennung des Antigens und/oder der Peptide erfolgen. Sie kann auch durch ein Screening von T-Zellen des Patienten auf Spezifität für das entsprechende Tumor-assoziierte Antigen erfolgen.

- 5 Die vorliegende Erfindung ermöglicht auch die Isolierung von Proteinen, die an hier beschriebene Tumor-assoziierte Antigene binden, einschließlich Antikörper und zelluläre Bindepartner der Tumor-assoziierten Antigene.

Erfindungsgemäß werden auch in bestimmten Ausführungsformen „dominant negative“
10 Polypeptide bereitgestellt, die von Tumor-assoziierten Antigenen abgeleitet sind. Ein dominant negatives Polypeptid ist eine inaktive Variante eines Proteins, die durch Interaktion mit der zellulären Maschinerie ein aktives Protein von seiner Interaktion mit der zellulären Maschinerie verdrängt oder mit dem aktiven Protein kompetitiert, wodurch die Wirkung des aktiven Proteins verringert wird. Zum Beispiel kann ein dominant negativer Rezeptor, der
15 einen Liganden bindet, jedoch kein Signal in Reaktion auf die Bindung des Liganden erzeugt, die biologische Wirkung des Liganden verringern. In ähnlicher Weise kann eine dominant negative katalytisch-inaktive Kinase, die normalerweise mit Zielproteinen interagiert, jedoch die Zielproteine nicht phosphoryliert, die Phosphorylierung der Zielproteine in Reaktion auf ein zelluläres Signal verringern. In ähnlicher Weise kann ein dominant negativer
20 Transkriptionsfaktor, der an eine Promotorstelle in der Kontrollregion eines Gens bindet, jedoch die Transkription des Gens nicht erhöht, die Wirkung eines normalen Transkriptionsfaktors durch die Besetzung von Promotorbindestellen ohne eine Erhöhung der Transkription verringern.

- 25 Das Ergebnis der Expression eines dominant negativen Polypeptids in einer Zelle ist eine Verringerung der Funktion aktiver Proteine. Der Fachmann kann dominant negative Varianten eines Proteins beispielsweise durch herkömmliche Mutageneseverfahren und Bewerten der dominant negativen Wirkung des Varianten-Polypeptids herstellen.

30 Erfindungsgemäß umfasst sind auch Stoffe wie Polypeptide, die an Tumor-assoziierte Antigene binden. Solche Bindestoffe können z.B. in Screening-Assays für einen Nachweis von Tumor-assoziierten Antigenen und Komplexen von Tumor-assoziierten Antigenen mit ihren Bindepartnern sowie bei einer Aufreinigung der Tumor-assoziierten Antigene und von Komplexen davon mit ihren Bindepartnern Verwendung finden. Solche Stoffe können auch

für eine Hemmung der Aktivität Tumor-assoziierten Antigene beispielsweise durch Bindung an solche Antigene Verwendung finden.

5 Erfindungsgemäß umfasst sind daher Bindestoffe wie z.B. Antikörper oder Antikörperfragmente, die die Fähigkeit aufweisen, selektiv an Tumor-assoziierte Antigene zu binden. Antikörper umfassen polyklonale und monoklonale Antikörper, die in herkömmlicher Weise hergestellt werden.

10 Es ist bekannt, dass nur ein kleiner Teil eines Antikörpermoleküls, das Paratop, an der Bindung des Antikörpers an sein Epitop beteiligt ist (vgl. Clark, W.R. (1986), *The Experimental Foundations of Modern Immunology*, Wiley & Sons, Inc., New York; Roitt, I. (1991), *Essential Immunology*, 7. Auflage, Blackwell Scientific Publications, Oxford). Die pFc'- und Fc-Regionen sind z.B. Effektoren der Komplementkaskade, sind jedoch nicht an der Antigenbindung beteiligt. Ein Antikörper, von dem die pFc'-Region enzymatisch abgespalten wurde oder der ohne die pFc'-Region hergestellt wurde, bezeichnet als F(ab')₂-Fragment, trägt 15 beide Antigenbindestellen eines vollständigen Antikörpers. In ähnlicher Weise trägt ein Antikörper, von dem die Fc-Region enzymatisch abgespalten wurde oder der ohne die Fc-Region hergestellt wurde, bezeichnet als Fab-Fragment, eine Antigenbindestelle eines intakten Antikörpermoleküls. Des weiteren bestehen Fab-Fragmente aus einer kovalent gebundenen leichten Kette eines Antikörpers und einem Teil der schweren Kette des 20 Antikörpers, bezeichnet als Fd. Die Fd-Fragmente sind die Haupt-Determinanten der Antikörper-Spezifität (ein einzelnes Fd-Fragment kann mit bis zu zehn verschiedenen leichten Ketten assoziiert werden, ohne die Spezifität des Antikörpers zu verändern) und Fd-Fragmente behalten bei einer Isolierung die Fähigkeit, an ein Epitop zu binden.

25

Innerhalb des Antigen-bindenden Teils eines Antikörpers befinden sich komplementaritätsbestimmende Regionen (CDRs), die direkt mit dem Epitop des Antigens wechselwirken, und Gerüstregionen (FRs), die die Tertiärstruktur des Paratops aufrechterhalten. Sowohl in dem Fd-Fragment der schweren Kette als auch in der leichten 30 Kette von IgG-Immunglobulinen befinden sich vier Gerüstregionen (FR1 bis FR4), die jeweils durch drei komplementaritätsbestimmende Regionen (CDR1 bis CDR3) getrennt sind. Die CDRs und insbesondere die CDR3-Regionen und noch mehr die CDR3-Region der schweren Kette sind größtenteils für die Antikörper-Spezifität verantwortlich.

Man weiß, dass die Nicht-CDR-Regionen eines Säuger-Antikörpers durch ähnliche Regionen von Antikörpern mit der gleichen oder einer anderen Spezifität ersetzt werden können, wobei die Spezifität für das Epitop des ursprünglichen Antikörpers erhalten bleibt. Dies ermöglichte die Entwicklung sogenannter „humanisierter“ Antikörper, bei denen nicht-menschliche CDRs kovalent mit menschlichen FR- und/oder Fc/pFc'-Regionen für die Herstellung eines funktionellen Antikörpers verbunden sind.

Zum Beispiel beschreibt die WO 92/04381 die Herstellung und Verwendung von humanisierten RSV-Antikörpern aus Maus, bei denen mindestens ein Teil der FR-Regionen aus Maus durch FR-Regionen eines menschlichen Ursprungs ersetzt wurden. Solche Antikörper, einschließlich Fragmente intakter Antikörper mit einer Antigen-Bindfähigkeit werden oft als „chimäre“ Antikörper bezeichnet.

Erfindungsgemäß werden auch F(ab')₂-, Fab-, Fv- und Fd-Fragmente von Antikörpern, chimäre Antikörper, bei denen die Fc- und/oder FR- und/oder CDR1- und/oder CDR2- und/oder leichte Kette-CDR3-Regionen durch homologe menschliche oder nicht-menschliche Sequenzen ersetzt wurden, chimäre F(ab')₂-Fragment-Antikörper, bei denen die FR- und/oder CDR1- und/oder CDR2- und/oder leichte Kette-CDR3-Regionen durch homologe menschliche oder nicht-menschliche Sequenzen ersetzt wurden, chimäre Fab-Fragment-Antikörper, bei denen die FR- und/oder CDR1- und/oder CDR2- und/oder leichte Kette-CDR3-Regionen durch homologe menschliche oder nicht-menschliche Sequenzen ersetzt wurden, und chimäre Fd-Fragment-Antikörper, bei denen die FR- und/oder CDR1- und/oder CDR2-Regionen durch homologe menschliche oder nicht-menschliche Sequenzen ersetzt wurden, bereitgestellt. Erfindungsgemäß umfasst sind auch sogenannte einzelkettige Antikörper.

Vorzugsweise ist ein erfindungsgemäß verwendeter Antikörper gegen eine der Sequenzen gemäß SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls, einen Teil oder ein Derivat davon, insbesondere eine Sequenz gemäß SEQ ID NOs: 281 bis 308 des Sequenzprotokolls gerichtet und/oder kann durch Immunisierung mit diesen Peptiden erhalten werden.

Erfindungsgemäß umfasst sind auch Polypeptide, die spezifisch an Tumor-assoziierte Antigene binden. Beispielsweise können solche Polypeptid-Bindestoffe durch degenerierte Peptid-Bibliotheken bereitgestellt werden, die einfach in Lösung in einer immobilisierten Form oder als Phagen-Display-Bibliotheken hergestellt werden können. Kombinatorische Bibliotheken aus Peptiden mit einer oder mehreren Aminosäuren können ebenfalls hergestellt werden. Ferner können Bibliotheken aus Peptoiden und nicht-peptidischen synthetischen Resten hergestellt werden.

Phagen-Display kann besonders wirksam bei der Identifizierung erfindungsgemäßer Bindepeptide sein. Dabei wird beispielsweise eine Phagen-Bibliothek (durch Verwendung beispielsweise des m13-, fd- oder lambda-Phagen) hergestellt, die Inserts einer Länge von 4 bis etwa 80 Aminosäureresten präsentiert. Es werden sodann Phagen ausgewählt, die Inserts tragen, die an das Tumor-assoziierte Antigen binden. Dieser Prozess kann über mehrere Zyklen einer Rückselektion von Phagen wiederholt werden, die an das Tumor-assoziierte Antigen binden. Wiederholte Runden führen zu einer Anreicherung von Phagen, die bestimmte Sequenzen tragen. Es kann eine Analyse von DNA-Sequenzen erfolgen, um die Sequenzen der exprimierten Polypeptide zu identifizieren. Der kleinste lineare Anteil der Sequenz, der an das Tumor-assoziierte Antigen bindet, kann bestimmt werden. Das „two-hybrid-System“ aus Hefe kann auch für die Identifizierung von Polypeptiden eingesetzt werden, die an ein Tumor-assoziiertes Antigen binden. Erfindungsgemäß beschriebene Tumor-assoziierte Antigene oder Fragmente davon können für ein Screening von Peptid-Bibliotheken, einschließlich Phagen-Display-Bibliotheken, eingesetzt werden, um Peptid-Bindepartner der Tumor-assoziierten Antigene zu identifizieren und selektieren. Solche Moleküle können beispielsweise für Screening-Assays, Aufreinigungsprotokolle, für eine Interferenz mit der Funktion des Tumor-assoziierten Antigens und für andere Zwecke, die dem Fachmann bekannt sind, verwendet werden.

Die vorstehend beschriebenen Antikörper und andere Bindemoleküle können beispielsweise für die Identifizierung von Gewebe verwendet werden, das ein Tumor-assoziiertes Antigen exprimiert. Antikörper können auch an spezifische diagnostische Stoffe für eine Darstellung von Zellen und Geweben gekoppelt werden, die Tumor-assoziierte Antigene exprimieren. Sie können ferner an therapeutisch nützliche Stoffe gekoppelt werden. Diagnostische Stoffe umfassen in nicht begrenzender Weise Bariumsulfat, Iocetaminsäure, Iopansäure, Calcium-

- Ipodat, Natrium-Diatrizoat, Meglumin-Diatrizoat, Metrizamid, Natrium-Tyropanoat und Radiodiagnostika, einschließlich Positronen-Emitter wie Fluor-18 und Kohlenstoff-11, gamma-Emitter wie Iod-123, Technetium-99m, Iod-131 und Indium-111, Nuklide für magnetische Kernresonanz wie Fluor und Gadolinium. Der Begriff „therapeutisch nützlicher Stoff“ meint erfindungsgemäß jedes therapeutische Molekül, das wunschgemäß selektiv zu einer Zelle geführt wird, die ein oder mehrere Tumor-assoziierte Antigene exprimiert, einschließlich Antikrebsmittel, mit radioaktivem Iod versehene Verbindungen, Toxine, cytostatische oder cytolytische Arzneistoffe, usw. Antikrebsmittel umfassen beispielsweise Aminoglutethimid, Azathioprin, Bleomycinsulfat, Busulfan, Carmustin, Chlorambucil, Cisplatin, Cyclophosphamid, Cyclosporin, Cytarabin, Dacarbazin, Dactinomycin, Daunorubin, Doxorubicin, Taxol, Etoposid, Fluoruracil, Interferon- α , Lomustin, Mercaptopurin, Methotrexat, Mitotan, Procarbazin-HCl, Thioguanin, Vinblastinsulfat und Vincristinsulfat. Weitere Antikrebsmittel sind beispielsweise in Goodman und Gilman, „The Pharmacological Basis of Therapeutics“, 8. Auflage, 1990, McGraw-Hill, Inc., insbesondere Kapitel 52 (Antineoplastic Agents (Paul Calabresi und Bruce A. Chabner)) beschrieben. Toxine können Proteine wie Pokeweed-antivirales Protein, Choleratoxin, Pertussistoxin, Ricin, Gelonin, Abrin, Diphtherie-Exotoxin oder *Pseudomonas*-Exotoxin sein. Toxinreste können auch Hochenergie-emittierende Radionuklide wie Kobalt-60 sein.
- Der Begriff „Patient“ bedeutet erfindungsgemäß Mensch, nicht menschlicher Primat oder ein anderes Tier, insbesondere Säugetier wie Kuh, Pferd, Schwein, Schaf, Ziege, Hund, Katze oder Nagetier wie Maus und Ratte. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist der Patient ein Mensch.
- Der Begriff „Erkrankung“ betrifft erfindungsgemäß jeden pathologischen Zustand, bei dem Tumor-assoziierte Antigene exprimiert oder abnormal exprimiert werden. „Abnormale Expression“ bedeutet erfindungsgemäß, dass die Expression gegenüber dem Zustand bei einem gesunden Individuum verändert, vorzugsweise erhöht ist. Eine Erhöhung der Expression betrifft eine Erhöhung um mindestens 10%, insbesondere mindestens 20%, mindestens 50% oder mindestens 100%. In einer Ausführungsform wird das Tumor-assoziierte Antigen nur in Gewebe eines erkrankten Individuums exprimiert, während die Expression bei einem gesunden Individuum reprimiert ist. Ein Beispiel einer solchen Erkrankung ist Krebs, insbesondere Seminome, Melanome, Teratome, Gliome, Colon-, Rektal-, Nieren-, Brust-, Prostata-, Gebärmutter-, Ovarial-, Endometrial-, Speiseröhren-,

Blut-, Leber-, Pankreas-, Haut-, Gehirn- und Lungenkrebs, Lymphome und Neuroblastome. Beispiele hierfür sind Lungen-, Brust-, Prostata-, Colontumor, Nierenzell-, Zervix-, Colon- und Mammakarzinom oder Metastasen der vorstehenden Krebsarten oder Tumore.

5 Eine biologische Probe kann erfindungsgemäß eine Gewebe- und/oder zelluläre Probe sein und kann für eine Verwendung in den verschiedenen, hier beschriebenen Verfahren in herkömmlicher Weise gewonnen werden, wie durch Gewebebiopsie, einschließlich Stanzbiopsie, und Entnahme von Blut, Bronchialaspirat, Urin, Fäces oder anderen Körperflüssigkeiten.

10

Der Begriff „immunreaktive Zelle“ bedeutet erfindungsgemäß eine Zelle, die in eine Immunzelle (wie B-Zelle, Helfer-T-Zelle oder cytolytische T-Zelle) bei geeigneter Stimulierung reifen kann. Immunreaktive Zellen umfassen CD34⁺ hämatopoietische Stammzellen, unreife und reife T-Zellen sowie unreife und reife B-Zellen. Falls die
15 Herstellung cytolytischer oder Helfer-T-Zellen, die ein Tumor-assoziiertes Antigen erkennen, gewünscht ist, wird die immunreaktive Zelle mit einer Zelle, die ein Tumor-assoziiertes Antigen exprimiert, unter Bedingungen in Kontakt gebracht, die eine Produktion, Differenzierung und/oder Selektion von cytolytischen sowie Helfer-T-Zellen begünstigen. Die Differenzierung von T-Zell-Vorläufern in eine cytolytische T-Zelle bei einer Exposition
20 gegenüber einem Antigen ist ähnlich zur klonalen Selektion des Immunsystems.

Manche therapeutische Verfahren beruhen auf einer Reaktion des Immunsystems eines Patienten, die zu einer Lyse Antigen-präsentierender Zellen führt, wie Krebszellen, die ein oder mehrere Tumor-assoziierte Antigene präsentieren. Dabei werden beispielsweise autologe
25 cytotoxische T-Lymphozyten, die für einen Komplex aus einem Tumor-assoziierten Antigen und einem MHC-Molekül spezifisch sind, an einen Patienten mit einer Zellabnormalie verabreicht. Die Produktion solcher cytotoxischer T-Lymphozyten *in vitro* ist bekannt. Ein Beispiel für ein Verfahren zur Differenzierung von T-Zellen findet sich in der WO-A-96/33265. Im Allgemeinen wird eine Probe mit Zellen wie Blutzellen aus dem Patienten
30 entnommen und die Zellen werden mit einer Zelle in Kontakt gebracht, die den Komplex präsentiert und eine Vermehrung von cytotoxischen T-Lymphozyten auslösen kann (z.B. dendritische Zellen). Die Zielzelle kann eine transfizierte Zelle wie eine COS-Zelle sein. Diese transfizierten Zellen präsentieren den gewünschten Komplex auf ihrer Oberfläche und stimulieren bei einer Kontaktierung mit cytotoxischen T-Lymphozyten deren Vermehrung.

Die klonal expandierten autologen cytotoxischen T-Lymphozyten werden sodann an den Patienten verabreicht.

Bei einem anderen Verfahren zur Selektion Antigen-spezifischer cytotoxischer T-Lymphozyten werden fluorogene Tetramere von MHC-Klasse I-Molekül/Peptid-Komplexen für einen Nachweis spezifischer Klone von cytotoxischen T-Lymphozyten verwendet (Altman et al., *Science* 274:94-96, 1996; Dunbar et al., *Curr. Biol.* 8:413-416, 1998). Lösliche MHC-Klasse I-Moleküle werden *in vitro* in Gegenwart von β_2 -Mikroglobulin und eines Peptid-Antigens, das an das Klasse I-Molekül bindet, gefaltet. Nach Aufreinigung der MHC/Peptid-Komplexe werden diese mit Biotin markiert. Tetramere werden durch Mischen der biotinylierten Peptid-MHC-Komplexe mit markiertem Avidin (z.B. Phycoerythrin) bei einem molaren Verhältnis von 4:1 gebildet. Tetramere werden sodann mit cytotoxischen T-Lymphozyten wie peripherem Blut oder Lymphknoten in Kontakt gebracht. Die Tetramere binden an cytotoxische T-Lymphozyten, die den Peptid-Antigen/MHC-Klasse I-Komplex erkennen. Zellen, die an die Tetramere gebunden werden, können durch Fluoreszenz-gesteuerte Zellsortierung für eine Isolierung reaktiver cytotoxischer T-Lymphozyten sortiert werden. Die isolierten cytotoxischen T-Lymphozyten können sodann *in vitro* vermehrt werden.

Bei einem therapeutischen Verfahren, das als adoptiver Transfer bezeichnet wird (Greenberg, *J. Immunol.* 136(5):1917, 1986; Riddel et al., *Science* 257:238, 1992; Lynch et al., *Eur. J. Immunol.* 21:1403-1410, 1991; Kast et al., *Cell* 59:603-614, 1989), werden Zellen, die den gewünschten Komplex präsentieren (z.B. dendritische Zellen), mit cytotoxischen T-Lymphozyten des zu behandelnden Patienten kombiniert, was zu einer Vermehrung spezifischer cytotoxischer T-Lymphozyten führt. Die vermehrten cytotoxischen T-Lymphozyten werden sodann an einen Patienten mit einer zellulären Abnormalie verabreicht, die sich durch bestimmte abnormale Zellen auszeichnet, die den spezifischen Komplex präsentieren. Die cytotoxischen T-Lymphozyten lysieren sodann die abnormalen Zellen, wodurch eine gewünschte therapeutische Wirkung erreicht wird.

30

Oft lassen sich aus dem T-Zell-Repertoire eines Patienten lediglich niedrig-affine T-Zellen gegen einen solchen spezifischen Komplex vermehren, da die hochaffinen durch Toleranzentwicklung ausgelöscht worden sind. Eine Alternative kann hier ein Transfer des T-Zell-Rezeptors selbst sein. Hierfür werden ebenfalls Zellen, die den gewünschten Komplex

präsentieren (z.B. dendritische Zellen), mit cytotoxischen T-Lymphozyten von Gesunden kombiniert. Dies führt zu einer Vermehrung hochaffiner spezifischer cytotoxischer T-Lymphozyten, wenn der Spender mit dem spezifischen Komplex bisher keinen Kontakt hatte. Der hochaffine T-Zell-Rezeptor aus diesen vermehrten spezifischen T-Lymphozyten wird kloniert und kann durch Gentransfer z.B. mit retroviralen Vektoren beliebig in T-Zellen von anderen Patienten transduziert werden. Adoptiver Transfer erfolgt dann mit diesen genetisch veränderten T-Lymphozyten (Stanislawski et al., *Nat. Immunol.* 2:962-70, 2001 ; Kessels et al., *Nat. Immunol.* 2:957-61, 2001).

- 10 Die vorstehenden therapeutischen Aspekte gehen davon aus, dass zumindest manche der abnormalen Zellen des Patienten einen Komplex aus einem Tumor-assoziierten Antigen und einem HLA-Molekül präsentieren. Eine Identifizierung solcher Zellen kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Sobald Zellen, die den Komplex präsentieren, identifiziert wurden, können sie mit einer Probe aus dem Patienten, die cytotoxische T-Lymphozyten enthält, kombiniert werden. Falls die Zellen, die den Komplex präsentieren, durch die cytotoxischen T-Lymphozyten lysiert werden, kann angenommen werden, dass ein Tumor-assoziiertes Antigen präsentiert wird.

- Der adoptive Transfer ist nicht die einzige Therapieform, die erfindungsgemäß anwendbar ist. Cytotoxische T-Lymphozyten können auch *in vivo* in an sich bekannter Weise erzeugt werden. Bei einem Verfahren werden nicht-proliferative Zellen verwendet, die den Komplex exprimieren. Die Zellen, die dabei verwendet werden, werden diejenigen sein, die normalerweise den Komplex exprimieren, wie bestrahlte Tumorzellen oder Zellen, die mit einem oder beiden Genen transfiziert wurden, die für eine Präsentation des Komplexes notwendig sind (d.h. das Antigen-Peptid und das präsentierende HLA-Molekül). Verschiedene Zelltypen können eingesetzt werden. Des weiteren können Vektoren verwendet werden, die eines oder beide der interessierenden Gene tragen. Virale oder bakterielle Vektoren sind besonders bevorzugt. Zum Beispiel können Nukleinsäuren, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon kodieren, funktionell mit Promotor- und Enhancersequenzen verknüpft werden, die eine Expression des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Fragments davon in bestimmten Geweben oder Zelltypen steuern. Die Nukleinsäure kann in einen Expressionsvektor eingebaut werden. Expressionsvektoren können nicht-modifizierte extrachromosomale Nukleinsäuren, Plasmide oder virale Genome sein, in die eine Insertion exogener Nukleinsäuren möglich ist. Nukleinsäuren, die für ein

Tumor-assoziiertes Antigen kodieren, können auch in ein retrovirales Genom inseriert werden, wodurch die Integration der Nukleinsäure in das Genom des Zielgewebes oder der Zielzelle ermöglicht wird. Bei diesen Systemen trägt ein Mikroorganismus wie Vacciniavirus, Poxvirus, Herpes simplex-Virus, Retrovirus oder Adenovirus das interessierende Gen und
5 „infiziert“ de facto Wirtszellen. Eine weitere bevorzugte Form ist die Einbringung des Tumor-assoziierten Antigens in Form von rekombinanter RNA. Diese kann z.B. durch liposomalen Transfer oder durch Elektroporation in Zellen eingebracht werden. Die resultierenden Zellen präsentieren den interessierenden Komplex und werden von autologen cytotoxischen T-Lymphozyten erkannt, die sich sodann vermehren.

10 Eine ähnliche Wirkung kann durch Kombination des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Fragments davon mit einem Adjuvans erreicht werden, um einen Einbau in Antigen-präsentierende Zellen *in vivo* zu ermöglichen. Das Tumor-assoziierte Antigen oder ein Fragment davon können als Protein, als DNA (z.B. innerhalb eines Vektors) oder als RNA
15 repräsentiert sein. Das Tumor-assoziierte Antigen wird prozessiert, um einen Peptidpartner für das HLA-Molekül zu ergeben, während ein Fragment davon präsentiert werden kann, ohne dass eine weitere Prozessierung erforderlich ist. Letzteres ist insbesondere der Fall, wenn diese an HLA-Moleküle binden können. Verabreichungsformen, bei denen das Gesamt-Antigen *in vivo* von einer dendritischen Zelle prozessiert wird, sind bevorzugt, da hier auch
20 Helfer-T-Zell-Antworten entstehen können. Eine effektive Immunantwort benötigt diese (Ossendorp et al., *Immunol. Lett.* 74:75-9, 2000; Ossendorp et al., *J. Exp. Med.* 187:693-702, 1998). Im allgemeinen kann eine wirksame Menge des Tumor-assoziierten Antigens an einen Patienten z.B. durch eine intradermale Injektion verabreicht werden. Die Injektion kann aber auch intranodal in einen Lymphknoten erfolgen (Maloy et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*
25 98:3299-303, 2001). Sie kann auch in Kombination mit Reagenzien erfolgen, die eine Aufnahme in dendritische Zellen erleichtern. Bevorzugte Tumor-assoziierte Antigene umfassen diejenigen, die mit allogenen Krebs-Antiseren oder mit T-Zellen vieler Krebs-Patienten reagieren. Von besonderem Interesse sind aber auch solche, gegen die keine spontanen Immunantworten vorbestehen. Gegen diese können nachweislich Immunantworten
30 induziert werden, die Tumoren lysieren können (Keogh et al., *J. Immunol.* 167:787-96, 2001; Appella et al., *Biomed. Pept. Proteins Nucleic Acids* 1:177-84, 1995; Wentworth et al., *Mol. Immunol.* 32:603-12, 1995).

Die erfindungsgemäß beschriebenen pharmazeutischen Zusammensetzungen können auch als Vakzinen für die Immunisierung eingesetzt werden. Die Begriffe „Immunisierung“ oder „Vakzinierung“ bedeuten erfindungsgemäß eine Erhöhung oder Aktivierung einer Immunreaktion gegenüber einem Antigen. Tiermodelle können für ein Testen einer immunisierenden Wirkung gegenüber Krebs durch Verwendung eines Tumor-assoziierten Antigens oder einer dafür kodierenden Nukleinsäure eingesetzt werden. Zum Beispiel können menschliche Krebszellen in eine Maus für die Schaffung eines Tumors eingebracht werden und eine oder mehrere Nukleinsäuren, die für Tumor-assoziierte Antigene kodieren, können verabreicht werden. Die Wirkung auf die Krebszellen (beispielsweise Verringerung der Tumorgroße) kann als Maß für die Wirksamkeit einer Immunisierung durch die Nukleinsäure gemessen werden.

Als Teil der Zusammensetzung für eine Immunisierung werden eines oder mehrere Tumor-assoziierte Antigene oder stimulierende Fragmente davon mit einem oder mehreren Adjuvantien für eine Induktion einer Immunreaktion oder eine Erhöhung einer Immunreaktion verabreicht. Ein Adjuvans ist eine Substanz, die in das Antigen eingebaut oder gemeinsam mit diesem verabreicht wird und die Immunreaktion verstärkt. Adjuvantien können die Immunreaktion durch Bereitstellen eines Antigen-Reservoirs (extrazellulär oder in Makrophagen), Aktivierung von Makrophagen und Stimulierung bestimmter Lymphozyten verstärken. Adjuvantien sind bekannt und umfassen in nicht begrenzender Weise Monophosphoryl-Lipid-A (MPL, SmithKline Beecham), Saponine wie QS21 (SmithKline Beecham), DQS21 (SmithKline Beecham; WO 96/33739), QS7, QS17, QS18 und QS-L1 (So et al., *Mol. Cells* 7:178-186, 1997), unvollständiges Freundsches Adjuvans, vollständiges Freundsches Adjuvans, Vitamin E, Montanid, Alaun, CpG-Oligonukleotide (vgl. Krieg et al., *Nature* 374:546-9, 1995) und verschiedene Wasser-in-Öl-Emulsionen, die aus biologisch abbaubaren Ölen wie Squalen und/oder Tocopherol hergestellt werden. Vorzugsweise werden die Peptide in einer Mischung mit DQS21/MPL verabreicht. Das Verhältnis von DQS21 zu MPL beträgt typischerweise etwa 1:10 bis 10:1, vorzugsweise etwa 1:5 bis 5:1 und insbesondere etwa 1:1. Für eine Verabreichung an den Menschen sind DQS21 und MPL typischerweise in einer Vakzine-Formulierung in einem Bereich von etwa 1 µg bis etwa 100 µg vorhanden.

Andere Stoffe, die eine Immunreaktion des Patienten stimulieren, können auch verabreicht werden. Zum Beispiel sind Zytokine bei einer Vakzinierung aufgrund ihrer regulatorischen

Eigenschaften auf Lymphozyten verwendbar. Solche Zytokine umfassen z.B. Interleukin-12 (IL-12), von dem gezeigt wurde, dass es die schützenden Wirkungen von Vakzinen verstärkt (vgl. *Science* 268:1432-1434, 1995), GM-CSF und IL-18.

- 5 Es gibt eine Reihe von Verbindungen, die eine Immunreaktion verstärken und die daher bei einer Vakzinierung eingesetzt werden können. Diese umfassen co-stimulierende Moleküle, die in Form von Proteinen oder Nukleinsäuren bereitgestellt werden. Solche co-stimulierenden Moleküle sind beispielsweise B7-1 und B7-2 (CD80 bzw. CD86), die auf dendritischen Zellen (DC) exprimiert werden und mit dem auf den T-Zellen exprimierten
- 10 CD28-Molekül interagieren. Diese Interaktion stellt eine Co-Stimulierung (Signal 2) für eine Antigen/MHC/TCR-stimulierte (Signal 1) T-Zelle bereit, wodurch die Vermehrung der T-Zelle und die Effektorfunktion verstärkt wird. B7 interagiert auch mit CTLA4 (CD152) auf T-Zellen und Untersuchungen, die CTLA4- und B7-Liganden einbeziehen, zeigen, dass die B7-CTLA4-Interaktion eine Antitumor-Immunität und CTL-Vermehrung verstärken kann
- 15 (Zheng, P. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95(11):6284-6289 (1998)).

- B7 wird typischerweise nicht auf Tumorzellen exprimiert, so dass diese keine wirksamen Antigen-präsentierenden Zellen (APCs) für T-Zellen sind. Eine Induktion der B7-Expression würde ermöglichen, dass Tumorzellen wirksamer eine Vermehrung von cytotoxischen T-
- 20 Lymphozyten und eine Effektorfunktion stimulieren. Eine Co-Stimulierung durch eine Kombination von B7/IL-6/IL-12 zeigte eine Induktion des IFN-gamma- und Th1-Zytokin-Profiles in einer T-Zell-Population, was zu einer weiter verstärkten T-Zell-Aktivität führt (Gajewski et al., *J. Immunol.* 154:5637-5648 (1995)).

- 25 Eine vollständige Aktivierung von cytotoxischen T-Lymphozyten und eine vollständige Effektorfunktion erfordert eine Mitwirkung von T-Helferzellen durch die Interaktion zwischen dem CD40-Liganden auf den T-Helferzellen und dem CD40-Molekül, das von dendritischen Zellen exprimiert wird (Ridge et al., *Nature* 393:474 (1998), Bennett et al., *Nature* 393:478 (1998), Schönberger et al., *Nature* 393:480 (1998)). Der Mechanismus dieses
- 30 co-stimulierenden Signals betrifft wahrscheinlich die Steigerung der B7- und assoziierten IL-6/IL-12-Produktion durch die dendritischen Zellen (Antigen-präsentierenden Zellen). Die CD40-CD40L-Interaktion komplementiert so die Interaktionen des Signals 1 (Antigen/MHC-TCR) und des Signals 2 (B7-CD28).

Die Verwendung von anti-CD40-Antikörpern für eine Stimulierung von dendritischen Zellen würde erwartungsgemäß direkt eine Reaktion gegenüber Tumor-Antigenen verstärken, die normalerweise außerhalb des Bereichs einer entzündlichen Reaktion liegen oder von nicht-professionellen Antigen-präsentierenden Zellen (Tumorzellen) präsentiert werden. In diesen
5 Situationen werden T-Helfer- und B7-co-stimulierende Signale nicht bereitgestellt. Dieser Mechanismus könnte im Zusammenhang mit Therapien verwendet werden, die auf Antigen-gepulsten dendritischen Zellen basieren, oder in Situationen, bei denen T-Helfer-Epitope nicht in bekannten TRA-Vorläufern definiert wurden.

10 Erfindungsgemäß vorgesehen ist auch eine Verabreichung von Nukleinsäuren, Polypeptiden oder Peptiden. Eine Verabreichung von Polypeptiden und Peptiden kann in an sich bekannter Weise erfolgen. In einer Ausführungsform erfolgt die Verabreichung von Nukleinsäuren durch *ex vivo*-Verfahren, d.h. durch Entfernung von Zellen aus einem Patienten, genetische
15 Veränderung der Zellen, um ein Tumor-assoziiertes Antigen einzubauen, und Wiedereinbringung der veränderten Zellen in den Patienten. Dies umfasst im Allgemeinen das Einbringen einer funktionellen Kopie eines Gens in die Zellen eines Patienten *in vitro* und die Rückführung der genetisch veränderten Zellen in den Patienten. Die funktionelle Kopie des Gens steht unter funktioneller Kontrolle von regulatorischen Elementen, die eine Expression des Gens in den genetisch veränderten Zellen erlauben. Transfektions- und
20 Transduktionsverfahren sind dem Fachmann bekannt. Erfindungsgemäß vorgesehen ist auch eine Verabreichung von Nukleinsäuren *in vivo* durch die Verwendung von Vektoren wie Viren und zielgesteuerten Liposomen.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist ein viraler Vektor für die Verabreichung einer
25 Nukleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodiert, aus der Gruppe ausgewählt bestehend aus Adenoviren, Adeno-assoziierten Viren, Poxviren, einschließlich Vacciniavirus und attenuierten Poxviren, Semliki-Forest-Virus, Retroviren, Sindbis-Virus und Ty-Virus-ähnlichen Partikeln. Besonders bevorzugt sind Adenoviren und Retroviren. Die Retroviren sind üblicherweise replikationsdefizient (d.h. sie sind unfähig, infektiöse Partikel zu
30 erzeugen).

Verschiedene Verfahren können eingesetzt werden, um erfindungsgemäß Nukleinsäuren in Zellen *in vitro* oder *in vivo* einzubringen. Solche Verfahren umfassen die Transfektion von Nukleinsäure-Kalziumphosphat-Präzipitaten, die Transfektion von Nukleinsäuren, die mit

DEAE assoziiert sind, die Transfektion oder Infektion mit den vorstehenden Viren, die die interessierenden Nukleinsäuren tragen, die Liposomen-vermittelte Transfektion und ähnliches. In bestimmten Ausführungsformen ist eine Steuerung der Nukleinsäure an bestimmte Zellen bevorzugt. In solchen Ausführungsformen kann ein Träger, der für die
5 Verabreichung einer Nukleinsäure an eine Zelle (z.B. ein Retrovirus oder ein Liposom) eingesetzt wird, ein gebundenes Zielsteuerungsmolekül aufweisen. Zum Beispiel kann ein Molekül wie ein Antikörper, der für ein Oberflächenmembran-Protein auf der Zielzelle spezifisch ist, oder ein Ligand für einen Rezeptor auf der Zielzelle in den Nukleinsäureträger eingebaut oder daran gebunden werden. Bevorzugte Antikörper umfassen Antikörper, die
10 selektiv ein Tumor-assoziiertes Antigen binden. Falls eine Verabreichung einer Nukleinsäure durch Liposomen erwünscht ist, können Proteine, die an ein Oberflächenmembran-Protein binden, das mit der Endozytose assoziiert ist, in die Liposomenformulierung eingebaut werden, um eine Zielsteuerung und/oder Aufnahme zu ermöglichen. Solche Proteine umfassen Kapsid-Proteine oder Fragmente davon, die für einen bestimmten Zelltyp spezifisch
15 sind, Antikörper gegen Proteine, die internalisiert werden, Proteine, die eine intrazelluläre Stelle ansteuern, und ähnliches.

Die erfindungsgemäßen therapeutischen Zusammensetzungen können in pharmazeutisch verträglichen Zubereitungen verabreicht werden. Solche Zubereitungen können gewöhnlich
20 pharmazeutisch verträgliche Konzentrationen von Salzen, Pufferstoffen, Konservierungstoffen, Trägern, ergänzenden immunitätssteigernden Stoffen wie Adjuvantien (z.B. CpG-Oligonukleotide) und Zytokine und gegebenenfalls andere therapeutische Wirkstoffe enthalten.

25 Die erfindungsgemäßen therapeutischen Wirkstoffe können auf jedem herkömmlichen Weg verabreicht werden, einschließlich durch Injektion oder durch Infusion. Die Verabreichung kann beispielsweise oral, intravenös, intraperitoneal, intramuskulär, subkutan oder transdermal erfolgen. Eine therapeutische Verabreichung von Antikörpern erfolgt vorzugsweise durch ein Lungenaerosol. Die Verabreichung von Antisense-Nukleinsäuren
30 erfolgt vorzugsweise durch langsame intravenöse Verabreichung.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen werden in wirksamen Mengen verabreicht. Eine „wirksame Menge“ betrifft die Menge, die alleine oder zusammen mit weiteren Dosen eine gewünschte Reaktion oder eine gewünschte Wirkung erzielt. Im Fall einer Behandlung einer

bestimmten Erkrankung oder eines bestimmten Zustands, der sich durch die Expression eines oder mehrerer Tumor-assoziiierter Antigene auszeichnet, betrifft die gewünschte Reaktion die Hemmung des Krankheitsverlaufs. Dies umfasst die Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung und insbesondere eine Unterbrechung des Fortschreitens der Erkrankung. Die gewünschte Reaktion bei einer Behandlung einer Erkrankung oder eines Zustands kann auch die Verzögerung des Ausbruchs oder eine Verhinderung des Ausbruchs der Erkrankung oder des Zustands sein.

Eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung wird von dem zu behandelnden Zustand, der Schwere der Krankheit, den individuellen Parametern des Patienten, einschließlich Alter, physiologischer Zustand, Größe und Gewicht, der Dauer der Behandlung, der Art einer begleitenden Therapie (falls vorhanden), dem spezifischen Verabreichungsweg und ähnlichen Faktoren abhängen.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen sind vorzugsweise steril und enthalten eine wirksame Menge der therapeutisch wirksamen Substanz für die Erzeugung der gewünschten Reaktion oder der gewünschten Wirkung.

Die Dosen der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, die verabreicht werden, können von verschiedenen Parametern wie der Verabreichungsart, dem Zustand des Patienten, dem gewünschten Verabreichungszeitraum, usw. abhängen. Für den Fall, dass eine Reaktion bei einem Patienten bei einer anfänglichen Dosis unzureichend ist, können höhere Dosen (oder effektiv höhere Dosen, die durch einen anderen, stärker lokalisierten Verabreichungsweg erzielt werden) eingesetzt werden.

Im Allgemeinen werden für eine Behandlung oder für eine Erzeugung oder Erhöhung einer Immunreaktion Dosen des Tumor-assoziierten Antigens von 1 ng bis 1 mg, vorzugsweise von 10 ng bis 100 µg formuliert und verabreicht. Falls die Verabreichung von Nukleinsäuren (DNA sowie RNA), die für Tumor-assoziierte Antigene kodieren, erwünscht ist, werden Dosen von 1 ng bis 0,1 mg formuliert und verabreicht.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen werden im Allgemeinen in pharmazeutisch verträglichen Mengen und in pharmazeutisch verträglichen Zusammensetzungen verabreicht. Der Begriff „pharmazeutisch verträglich“ betrifft ein nicht-

toxisches Material, das nicht mit der Wirkung des aktiven Bestandteils der pharmazeutischen Zusammensetzung wechselwirkt. Solche Zubereitungen können gewöhnlich Salze, Pufferstoffe, Konservierungsstoffe, Träger und gegebenenfalls andere therapeutische Wirkstoffe enthalten. Bei einer Verwendung in der Medizin sollten die Salze pharmazeutisch
5 verträglich sein. Nicht-pharmazeutisch verträgliche Salze können jedoch für die Herstellung pharmazeutisch verträglicher Salze davon verwendet werden und sind erfindungsgemäß umfasst. Solche pharmakologisch und pharmazeutisch verträglichen Salze umfassen in nicht begrenzender Weise diejenigen, die aus den nachstehenden Säuren hergestellt werden: Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Salpeter-, Phosphor-, Malein-, Essig-,
10 Salicyl-, Citronen-, Ameisen-, Malon-, Bernsteinsäure und ähnliches. Pharmazeutisch verträgliche Salze können auch als Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze wie Natrium-, Kalium- oder Calciumsalze hergestellt werden.

Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann einen pharmazeutisch
15 verträglichen Träger umfassen. Der Begriff „pharmazeutisch verträglicher Träger“ betrifft erfindungsgemäß einen oder mehrere kompatible feste oder flüssige Füllstoffe, Verdünnungsmittel oder Kapselsubstanzen, die für eine Verabreichung an einen Menschen geeignet sind. Der Begriff „Träger“ betrifft einen organischen oder anorganischen Bestandteil, natürlicher oder synthetischer Natur, in dem der aktive Bestandteil kombiniert
20 wird, um eine Anwendung zu erleichtern. Die Bestandteile der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung sind gewöhnlich derart, dass keine Interaktion auftritt, die die gewünschte pharmazeutische Wirksamkeit wesentlich beeinträchtigt.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können geeignete
25 Pufferstoffe wie Essigsäure in einem Salz, Citronensäure in einem Salz, Borsäure in einem Salz und Phosphorsäure in einem Salz enthalten.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können auch gegebenenfalls geeignete Konservierungsstoffe wie Benzalkoniumchlorid, Chlorbutanol, Parabene und Thimerosal
30 enthalten.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen werden gewöhnlich in einer einheitlichen Dosisform dargeboten und können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen können beispielsweise in Form von

Kapseln, Tabletten, Lutschpastillen, Lösungen, Suspensionen, Sirupen, Elixieren oder als Emulsion vorliegen.

Zusammensetzungen, die für eine parenterale Verabreichung geeignet sind, umfassen
5 gewöhnlich eine sterile wässrige oder nicht-wässrige Zubereitung des Wirkstoffs, die vorzugsweise mit dem Blut des Empfängers isotonisch ist. Verträgliche Träger und Lösungsmittel sind beispielsweise Ringer-Lösung und isotonische Natriumchloridlösung. Zusätzlich werden gewöhnlich sterile, fixierte Öle als Lösungs- oder Suspensionsmedium eingesetzt.

10 Die vorliegende Erfindung wird durch die nachstehenden Abbildungen und Beispiele ausführlich beschrieben, die ausschließlich der Erläuterung dienen und nicht begrenzend zu verstehen sind. Dem Fachmann sind aufgrund der Beschreibung und der Beispiele weitere Ausführungsformen zugänglich, die ebenfalls erfindungsgemäß umfasst sind.

15

Abbildungen:**Abb.1: qPCR Analyse der SEQ ID NO: 1 in Melanomen**

Quantitative Expressionsanalyse der SEQ ID NO: 1 in gesundem Hautgewebe, in der Testis
5 und in Melanomen. Logarithmische Darstellung der relativen Expression (-fache
Aktivierung).

Abb.2: konventionelle RT-PCR Analyse der SEQ ID NO: 1 in Melanomen

RT-PCR Expressionsanalyse von SEQ ID NO: 1 in Melanomen (n=14) und
10 Melanomzelllinien (n=4) im Vergleich zur gesunden Haut (n=4) und zur Testis (n=3).

Abb.3: qPCR Analyse der SEQ ID NO: 5 in gesundem Gewebe und in Tumorenproben

Quantitative Expressionsanalyse der SEQ ID NO: 5 in Normalgeweben (linke Seite) und in
verschiedenen Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechte Seite). A
15 Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung). B Bild nach
gelelektrophoretischer Auftrennung der amplifizierten Fragmente.

Abb.4: Detailanalyse der SEQ ID NO: 5-spezifischen Expression

A Quantitative Expressionsanalyse der SEQ ID NO: 5 in verschiedenen HNO-, Nieren- und
20 Uterustumoren im Vergleich zur Expression in den zugehörigen Normalgeweben.
Logarithmische Darstellung. B Bild nach gelelektrophoretischer Auftrennung der
amplifizierten Fragmente.

Abb.5: Northern blot Analyse mit einer SEQ ID NO: 5-spezifischen Sequenz

25 Hybridisierung einer DIG-markierten DNA-Sonde, die durch PCR-Amplifikation mit den
Primern gemäß SEQ ID NO: 7 und 8 hergestellt wurde, mit Testis-spezifischer RNA. Spur 1:
2 µg Testis-spezifische RNA; Spur 2: 1 µg Testis-spezifische RNA

Abb.6: qPCR Analyse von LOC203413

30 Quantitative Expressionsanalyse von LOC203413 in gesunden Geweben (links) und in
Tumorproben (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). A Logarithmische
Darstellung der Expression (fache Aktivierung). B Resultat nach gelelektrophoretischer
Auftrennung.

Abb. 7: Detailanalyse der LOC203413-spezifischen Expression in Magenkarzinomen

Quantitative Expressionsanalyse von LOC203413 in verschiedenen Magentumorproben (n=10) im Vergleich zur Expression im gesunden Magen (n=6). A Lineare Darstellung der relativen Expression. B Bild nach gelelektrophoretischer Auftrennung der Amplifikate

5

Abb.8: qPCR Analyse der LOC90625 –spezifischen Expression

Quantitative Expressionsanalyse von LOC90625 in Normalgeweben (links) und Tumorgeweben (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

10

Abb.9: Detailanalyse der LOC90652-spezifischen Expression in verschiedenen Tumortypen

Quantitative Expressionsanalyse von LOC90652 in Ösophagus- (n=8), Pankreas- (n=5) und Prostatakarzinomproben (n=10) im Vergleich zum jeweiligen gesunden Gewebe (n=3/4);

15 Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.10: qRT-PCR Analyse von FAM26A in verschiedenen Tumortypen

Quantitative RT-PCR Expressionsanalyse von FAM26A in A Ovarial-, B Magen-, Ösophagus-, Pankreas- und Leberkarzinomen im Vergleich zum jeweiligen gesunden Gewebe. Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

20

Abb.11: Charakterisierung FAM26A-spezifischer Antikörper

Westernblot-Analyse der Antiseren, die durch Immunisierung mit einem Peptid der SEQ ID NO: 291 (A) bzw. der SEQ ID NO: 292 (B) generiert wurden. Analysiert wurden Extrakte von CHO-Zellen nach Transfektion mit jeweils Epitop-spezifischen (A 1, 3; B 2, 4) bzw. jeweils Epitop-unspezifischen (A2, 4; B 1, 3) Plasmiden. Der Pfeil bezeichnet die spezifischen Fragmente.

25

Abb.12: Analyse des FAM26A-Proteins in Tumoren

Nachweis von FAM26A in Zervix-, Ovarial- und Pankreastumoren mittels FAM26A-spezifischen Antikörpern (SEQ ID NO: 292).

30

Abb.13: Analyse des FAM26A-Proteins in Zelllinien

Analyse des FAM26A-Proteins in Zelllinien mit Hilfe von SEQ ID NO: 291-spezifischen Antikörpern. **A** Westernblot Analyse mit Präimmunsereum als Spezifitätskontrolle (Spuren 1-5) und FAM26A-spezifischen Antikörpern. **B** Immunfluoreszenz Analyse von SW480 Zellen.

5

Abb.14: Immunhistochemischer Nachweis von FAM26A in der Testis

Immunhistochemische Analyse des FAM26A-Proteins in der gesunden Testis mit Hilfe des SEQ ID NO: 292-spezifischen Antiserums in unterschiedlichen Verdünnungen (A-C)

10 **Abb.15: Immunhistochemische Analyse von FAM26A in Tumoren**

Immunhistochemische Analyse des FAM26A-Proteins in Karzinomproben (40-fache Vergrößerung, Verdünnung 1:300) mit Hilfe des SEQ ID NO 292-spezifischen Antiserums. **A** papilläres ovariales Zystadenokarzinom. **B** Plattenepithelkarzinom der Zervix

15 **Abb.16: qRT-PCR Analyse der SEMA5B-spezifischen Expression**

Quantitative Expressionsanalyse von SEMA5B in Normalgeweben (links) und Tumorproben (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

20 **Abb.17: Detailanalyse der SEMA5B-spezifischen Expression in Nierenzellkarzinomproben**

Quantitative Expressionsanalyse von SEMA5B in **A** Nierenzellkarzinomproben (n=12) im Vergleich zu gesundem Nierengewebe (N=3) und in **B** Mammakarzinomen (N=12) im Vergleich zu gesundem Brustgewebe (N=3); Logarithmische Darstellung der relativen

25 Expression (fache Aktivierung).

Abb.18: qRT-PCR Analyse der GJB5-spezifischen Expression

Quantitative Expressionsanalyse von GJB5 in gesunden Gewebeproben (links) und Karzinomen (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der

30 relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.19: Detailanalyse der GJB5-spezifischen Expression in verschiedenen Tumortypen

Quantitative Expressionsanalyse von GJB5 in **A** Kolonkarzinomproben (n=12) **B** Ösophagustumoren (n=8), **C** Magenkarzinomen (n=10) und **D** Pankreastumoren (n=5) im

Vergleich zu jeweils gesunden Gewebeproben; Logarithmische (A, C) bzw. Lineare (B, D) Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.20: qRT-PCR Analyse der KLK5-spezifischen Expression

- 5 Quantitative Expressionsanalyse von KLK5 in gesunden Gewebeproben (links) und Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.21: Detailanalyse der KLK5-spezifischen Expression in verschiedenen Tumortypen

- 10 Quantitative Expressionsanalyse von KLK5 in Ösophagustumoren (n=8), in HNO-Karzinomen (n=5) und in Zervixtumoren (n=4) im Vergleich zu den jeweiligen gesunden Gewebeproben; Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.22: qRT-PCR Analyse der LOC352765-spezifischen Expression

- 15 Quantitative Expressionsanalyse von LOC352765 in gesunden Gewebeproben (links) und Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.23: Detailanalyse der LOC352765-spezifischen Expression in verschiedenen Tumortypen

- 20 Quantitative Expressionsanalyse von LOC352765 in Kolonkarzinomen (n=8), in Mammakarzinomen (n=5) und in HNO-Tumoren (n=4) im Vergleich zu jeweiligen gesunden Gewebeproben; Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.24: qRT-PCR Analyse der SVCT1-spezifischen Expression

Quantitative Expressionsanalyse von SVCT1 in gesunden Gewebeproben (links) und Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.25: Detailanalyse der SVCT1-spezifischen Expression in verschiedenen Tumortypen

Quantitative Expressionsanalyse von SVCT1 in A Nierenkarzinomen (n=8), B Ösophagialtumoren (n=5) und HNO-Tumoren (n=4) im Vergleich zu jeweils gesunden Gewebeproben; Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.26: qRT-PCR Analyse der LOC199953-spezifischen Expression in Nierenzellkarzinomen und in HNO-Tumoren

Quantitative Expressionsanalyse von LOC199953 in Nierenzellkarzinomen (n=12) und HNO-Tumoren (n=5) im Vergleich zu gesunden Nieren- und Haut-spezifischen Gewebeproben; Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.27: qRT-PCR Analyse der TMEM31-spezifischen Expression

Quantitative Expressionsanalyse von TMEM31 in gesunden Gewebeproben (links) und Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.28: Detailanalyse der TMEM31-spezifischen Expression in verschiedenen Tumortypen

Quantitative Expressionsanalyse von TMEM31 in A Magenkarzinomen (n=10) und B Mammakarzinomen (n=12) im Vergleich zu jeweils gesunden Gewebeproben; Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.29: qRT-PCR Analyse der FLJ25132-spezifischen Expression in Ovarialtumoren und in Prostatakarzinomen

Quantitative Expressionsanalyse von FLJ25132 in Ovarialtumoren (n=8) und in Prostatakarzinomen (n=10) im Vergleich zu jeweils gesunden Gewebeproben; Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.30: qRT-PCR Analyse der SEQ ID NO: 57-spezifischen Expression

Quantitative Expressionsanalyse der SEQ ID NO: 57 in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.31: Detailanalyse der SEQ ID NO: 57-spezifischen Expression in verschiedenen Tumortypen

Quantitative Expressionsanalyse der SEQ ID NO: 57 in A Ösophagustumoren (n=8), B Leberkarzinomen (n=8), C Nierenkarzinomen und D Zervix- und HNO-Tumoren im

Vergleich zu jeweils gesunden Gewebeproben; Lineare (A, C, D) bzw. Logarithmische (B) Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.32: qRT-PCR Analyse der LOC119395-spezifischen Expression

5 Quantitative Expressionsanalyse von LOC119395 in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.33: Detailanalyse der LOC119395-spezifischen Expression in verschiedenen

10 **Tumortypen**

Quantitative Expressionsanalyse von LOC119395 in A Brusttumoren (n=12), B Ösophaguskarzinomen (n=8) und C Kolon- und Magenkarzinomen im Vergleich zu jeweils gesunden Gewebeproben; Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

15

Abb.34: qRT-PCR Analyse der LOC121838-spezifischen Expression

A Quantitative Analyse der LOC121838-spezifischen Expression in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung). B Detailanalyse von LOC121838-
20 spezifischer RNA in Ovarialgeweben, logarithmische Darstellung.

Abb.35: qRT-PCR Analyse der LOC221103-spezifischen Expression

Quantitative Expressionsanalyse von LOC221103-RNA in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung
25 der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.36: Detaillierte qRT-PCR Analyse der LOC221103-spezifischen Expression in Leberproben

Quantitative Expressionsanalyse von LOC221103-RNA in Lebertumoren (n=8) und in einer
30 gesunden Leberprobe. Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.37: qRT-PCR Analyse der LOC338579-spezifischen Expression

Quantitative Expressionsanalyse von LOC338579-spezifischer RNA in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

5

Abb.38: qRT-PCR Analyse der LOC90342-spezifischen Expression

Quantitative Expressionsanalyse von LOC90342-spezifischer RNA in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

10

Abb.39: qRT-PCR Analyse der LRFN1-spezifischen Expression

Quantitative Expressionsanalyse von LRFN1-spezifischer RNA in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

15

Abb.40: qRT-PCR Analyse der LOC285916-spezifischen Expression

A Quantitative Analyse der LOC285916-spezifischen Expression in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung). B Detailanalyse von LOC285916-spezifischer RNA in Nierengeweben und in HNO-Tumoren, logarithmische Darstellung.

20

Abb.41: qRT-PCR Analyse der MGC71744-spezifischen Expression

A Quantitative Analyse der MGC71744-spezifischen Expression in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung). B Detailanalyse von MGC71744-spezifischer RNA in verschiedenen Nierengeweben, logarithmische Darstellung.

25

Abb.42: qRT-PCR Analyse der LOC342982-spezifischen Expression

Quantitative Expressionsanalyse von LOC342982-spezifischer RNA in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

30

Abb.43: qRT-PCR Analyse der LOC343169-spezifischen Expression

A Quantitative Analyse der LOC343169-spezifischen Expression in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung). B Detailanalyse von LOC343169-spezifischer RNA in verschiedenen Ovarialgeweben, logarithmische Darstellung.

Abb.44: qRT-PCR Analyse der LOC340204-spezifischen Expression

A Quantitative Analyse der LOC340204-spezifischen Expression in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung). B Gelbild ausgewählter Gewebeproben nach gelelektrophoretischer Auftrennung.

Abb.45: qRT-PCR Analyse der LOC340067-spezifischen Expression

Quantitative Expressionsanalyse von LOC340067-spezifischer RNA in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.46: qRT-PCR Analyse der LOC342780-spezifischen Expression

Quantitative Expressionsanalyse von LOC342780-spezifischer RNA in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.47: qRT-PCR Analyse der LOC339511-spezifischen Expression

A Quantitative Analyse der LOC339511-spezifischen Expression in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung). B Detailanalyse von LOC339511-spezifischer RNA in verschiedenen Leber-spezifischen Geweben, lineare Darstellung.

Abb.48: qRT-PCR Analyse der C14orf37-spezifischen Expression

Quantitative Expressionsanalyse von C14orf37 in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.49: qRT-PCR Analyse der ATP1A4-spezifischen Expression

A Quantitative Expressionsanalyse von ATP1A4 in gesunden Gewebeproben und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung). **B** Detailanalyse von ATP1A4-spezifischer RNA in

5 verschiedenen Brust-spezifischen Geweben, logarithmische Darstellung.

Beispiele:**Material und Methoden**

- 5 Die Begriffe „*in silico*“, und „elektronisch“ beziehen sich rein auf die Nutzung von auf Datenbanken beruhenden Verfahren, mit denen auch Labor-experimentelle Vorgänge simuliert werden können.

10 Alle anderen Begriffe und Termini sind, falls nicht explizit anders definiert, so verwendet, wie sie der Fachmann versteht. Die genannten Techniken und Verfahren erfolgen in an sich bekannter Weise und sind z.B. in Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2. Auflage (1989), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. beschrieben. Alle Verfahren, die die Verwendung von Kits und Reagenzien einschließen, sind entsprechend den Angaben der Hersteller durchgeführt.

15

Beispiel 1:**Datamining-basierte Strategie zur Identifizierung von Tumor-assoziierten Antigenen**

20 Erfindungsgemäß wurden öffentliche humane Protein- und Nukleinsäuredatenbanken im Hinblick auf krebsspezifische Antigene untersucht, die auf der Zelloberfläche zugänglich sind. Die Definition der dafür notwendigen Filterkriterien zusammen mit einer Hochdurchsatz-Methodik zur Analyse möglichst aller Proteine bildeten den zentralen Bestandteil dieser Strategie.

25 Den Ausgangspunkt bildeten die hauptsächlich aus dem humanen Genomprojekt vorhergesagten potenziellen Gene, die in der „RefSeq“ Datenbank (Pruitt et al., *Trends Genet.* Jan;16(1):44-47, 2000) des „National Center for Biotechnology Information“ (NCBI) als rein modellhafte Protein- (XP-) bzw. mRNA-Einträge (XM-) abgelegt sind. In einem weiteren Ansatz wurden auch die validierten Proteineinträge (NP-) bzw. die
30 korrespondierenden mRNAs (NM-) derselben Datenbank in gleicher Weise analysiert. Dem Grundprinzip (hypothetisches) Gen zu mRNA zu Protein folgend wurden die Proteine unter Kombination mehrerer Prädiktionsprogramme für Proteinanalyse zunächst auf das Vorhanden sein von Transmembrandomänen hin untersucht. Aus der humanen XP-Fraktion der „RefSeq“ Datenbank wurden insgesamt 19.544 Einträge analysiert, wobei 2.025 hypothetische Proteine

den Filterkriterien genügten. Die humane NP-Fraktion lieferte insgesamt 19.110 Einträge mit einem Anteil von 4.634 gefilterten Proteinen.

Die korrespondierende mRNA jedes dieser 2.025 bzw. 4.634 Proteine wurde anschließend einer Homologiesuche in der EST-Datenbank (Boguski et al., *Nat. Genet.* 4(4):332-333, 1993) des NCBI mit Hilfe des „BLAST“ Algorithmus (Altschul et al., *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402, 1997) unterzogen. Die Filterkriterien wurden bei dieser Suche stringent eingestellt. Insgesamt 1.270 hypothetische mRNAs erzielten dabei mindestens einen Treffer in der EST-Datenbank, wobei die Anzahl der Treffer in Einzelfällen mehr als 1.000 betrug.

Für jeden Einzelnen dieser validen Treffer wurde anschließend die gewebsspezifische Herkunft der zugrunde liegenden cDNA Bibliothek sowie der Name der Bibliothek ermittelt. Die daraus resultierenden Gewebe wurden in vier verschiedene Gruppen eingeteilt, die von dispensiblen Organen (Gruppe 3) bis hin zu absolut lebensnotwendigen Organen reichen (Gruppe 0). Eine weitere Gruppe 4 bildeten alle Proben, die aus Krebsgewebe gewonnen wurden. Die Verteilung der Treffer auf die fünf Gruppen wurde in einer Tabelle festgehalten, die nach dem besten Verhältnis der Summe der Gruppen 3 und 4 gegenüber der Summe der Gruppen 0-2 sortiert wurde. Dabei erreichten diejenigen mRNAs einen Spitzenplatz, deren EST Treffer ausschließlich Krebsgewebe entstammten, gefolgt von denjenigen, die darüber hinaus noch in Geweben dispensibler Organe der Gruppe 3 zu finden sind.

Da es sich bei den im ersten Ansatz ermittelten Transkripten und den korrespondierenden Proteinen zunächst um hypothetische Konstrukte handelt, wurden noch weitere Filterkriterien hinzugezogen, die die reale Existenz der mRNAs und damit auch der Proteine belegen sollten. Dazu wurde jede mRNA mit dem vorhergesagten Genlokus verglichen. Nur diejenigen Transkripte, die mindestens einen Spleißvorgang aufweisen, d.h. die sich auf mindestens 2 Exons verteilen, wurden für weitergehende Analysen verwendet.

Die sequenzielle Anwendung aller genannten Filter führte zu den erfindungsgemäßen Tumor-assoziierten Antigenen, die aufgrund einer vorhergesagten Transmembrandomäne und der damit verbundenen Topologie als von extrazellulär zugänglich anzusehen sind. Das aus den EST-Daten abgeleitete Expressionsprofil weist in allen Fällen auf eine krebspezifische Expression hin, die sich höchstens noch auf dispensible Organe erstrecken kann.

Beispiel 2:**Validierungsstrategie der durch *in silico* Analyse identifizierten Tumor-assoziierten Antigene**

5 Zur Nutzung der Targets für immuntherapeutische Zwecke (Antikörpertherapie mittels monoklonaler Antikörper, Vakzinierung, T-Zell Rezeptor-vermittelte therapeutische Ansätze; vgl. EP-B-0 879 282) oder andere zielgerichtete Ansätze (small compounds, siRNA etc.) bei der Krebstherapie sowie für diagnostische Fragestellungen ist die Validierung der erfindungsgemäß identifizierten Targets von zentraler Bedeutung. Die Validierung erfolgt
10 dabei durch Expressionsanalyse sowohl auf RNA als auch auf Proteinebene.

1. Untersuchung der RNA Expression

15 Die erste Validierung der identifizierten Tumorantigene erfolgt mit Hilfe von RNA, die aus verschiedenen Geweben bzw. aus gewebespezifischen Zelllinien gewonnen wird. Weil das differentielle Expressionsmuster aus gesundem Gewebe im Vergleich zu Tumorgewebe eine entscheidende Bedeutung für die spätere therapeutische Anwendung hat, erfolgt die Charakterisierung der Zielgene bevorzugt mit Hilfe dieser Gewebeproben.

20 Die Isolierung von Gesamt-RNA aus nativen Gewebeproben oder aus Tumorzelllinien erfolgt mit Verfahren, die in der Molekularbiologie Standard sind. Zum Beispiel kann die Isolierung mit Hilfe des RNeasy Maxi Kits (Qiagen, Kat. Nr. 75162) nach Vorschrift durch den Hersteller erfolgen. Dieses Isolierungsverfahren beruht auf der Verwendung von Guanidiniumisothiocyanat als chaotropes Reagenz. Alternativ kann die Isolierung mit saurem
25 Phenol durchgeführt werden (Chomczynski & Sacchi, Anal. Biochem. 162: 156-159, 1987). Nach Aufarbeitung des Gewebes mittels Guanidiniumisothiocyanat wird die RNA mit saurem Phenol extrahiert, anschließend die RNA mit Isopropanol gefällt und in DEPC-behandeltes Wasser aufgenommen.

30 2-4 µg der so isolierten RNA werden anschließend z.B. mittels Superscript II (Invitrogen) entsprechend dem Protokoll des Herstellers in cDNA umgeschrieben. Das Priming der cDNA Synthese erfolgt dabei mit Hilfe von zufälligen Hexameren (z.B. Roche Diagnostics) nach Standardprotokollen des jeweiligen Herstellers. Zur Qualitätskontrolle werden die cDNAs mit

Primern in 30 Zyklen amplifiziert, die spezifisch für das nur gering exprimierte p53 Gen sind. Nur p53 positive cDNA Proben werden für die weiteren Reaktionsschritte verwendet.

5 Zur detaillierten Analyse der Targets wird auf Basis eines cDNA-Archivs, das aus verschiedenen Normal- und Tumorgeweben sowie aus Tumorzelllinien isoliert wurde, eine Expressionsanalyse mittels PCR bzw. quantitativer PCR (qPCR) durchgeführt. Dazu werden 0,5 µl cDNA aus dem obigen Ansatz mit einer DNA-Polymerase (z.B. 1 U HotStarTaq DNA-Polymerase, Qiagen) analog den Protokollen des jeweiligen Herstellers amplifiziert (Gesamtvolumen des Ansatzes: 25-50 µl). Neben der Polymerase enthält der
10 Amplifikationsansatz 0,3 mM dNTPs, Reaktionsbuffer (Endkonzentration 1 x, abhängig vom Hersteller der DNA-Polymerase) und je 0,3 mM des gen-spezifischen forward und reverse Primers.

Die spezifischen Primer des Zielgens werden, soweit möglich, so ausgewählt, das sie in zwei
15 unterschiedlichen Exons liegen und somit genomische Kontaminationen nicht zu falsch positiven Ergebnissen führen. Bei einer nicht quantitativen Endpunkt-PCR wird die cDNA typischerweise 15 Minuten bei 95°C inkubiert, um die DNA zu denaturieren und um das Hot-Start-Enzyms zu aktivieren. Anschließend wird die DNA in 35 Zyklen amplifiziert (1 min 95°C, 1 min Primer spezifische Hybridisierungstemperatur (ca. 55-65°C), 1 min 72°C zur
20 Elongation der Amplifikate). 10 µl des PCR Ansatzes werden anschließend auf Agarosegelen aufgetragen und im elektrischen Feld aufgetrennt. Durch Färben mit Ethidiumbromid wird die DNA in den Gelen sichtbar gemacht und das Ergebnis der PCR durch ein Foto dokumentiert.

Alternativ zur konventionellen PCR kann die Expressionsanalyse eines Zielgens auch durch
25 quantitative real time PCR erfolgen. Zu dieser Analyse sind inzwischen verschiedene Analysesysteme erhältlich, die bekanntesten sind das ABI PRISM Sequence detection system (TaqMan, Applied Biosystems), der iCycler (Biorad) sowie der Light cycler (Roche Diagnostics). Wie oben beschrieben wird ein spezifischer PCR Ansatz einem Lauf in den real time Geräten unterzogen. Durch Zusatz eines DNA interkalierenden Farbstoffes (z.B.
30 Ethidiumbromid, CybrGreen) wird die neu synthetisierte DNA durch spezifische Lichtanregung (nach Angaben der Farbstoffhersteller) sichtbar gemacht. Durch eine Vielzahl von Messpunkten während der Amplifikation kann der gesamte Prozess verfolgt und eine quantitative Bestimmung der Nukleinsäurekonzentration des Zielgens durchgeführt werden. Die Normalisierung des PCR Ansatzes erfolgt durch Messung eines „housekeeping Gens“

(z.B. 18S RNA, β -Actin). Alternative Strategien über Fluoreszenz- markierte DNA-Sonden erlauben ebenfalls die quantitative Bestimmung des Zielgens aus einer spezifischen Gewebeprobe (siehe TaqMan Applikationen der Fa. Applied Biosystems).

5 2. Klonierung

Die Klonierung des gesamten Zielgens, die für die weitere Charakterisierung des Tumorantigens notwendig ist, erfolgt nach gängigen molekularbiologischen Verfahren (z.B. in „Current Protocols in Molecular Biology“, John Wiley & Sons Ltd., Wiley InterScience).

10 Zur Klonierung bzw. Sequenzanalyse des Zielgens wird dieses zunächst mit einer DNA-Polymerase mit „proof reading Funktion“ (z.B. pfu, Roche Diagnostics) amplifiziert. Das Amplifikat wird anschließend mit Standardverfahren in einen Klonierungsvektor ligiert. Positive Klone werden durch Sequenzanalyse identifiziert und anschließend mit Hilfe von Prädiktionsprogrammen und bekannten Algorithmen charakterisiert.

15

3. Prädiktion des Proteins

Viele erfindungsgemäß gefundene Gene (insbesondere aus der XM Domäne der RefSeq) sind Gen-Neuentdeckungen, für die das Volllänge Gen kloniert, das offene Leseraster ermittelt und
20 die Proteinsequenz abgeleitet und analysiert werden muss.

Für die Volllängeklonierung der Sequenz haben wir gängige Protokolle zur „Rapid amplification of cDNA ends“, sowie Screening von cDNA Expressionsbanken mit genspezifischen Sonden verwendet (*Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2. Auflage (1989), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.*).

25 Nach Zusammensetzung der so gefundenen Fragmente wurden potentielle Offene Leseraster (ORF) durch gängige Prädiktionsprogramme prädiziert. Da durch die Position des PolyA-Schwanzes und Polyadenylierungs-Motiven die Orientierung des potentiellen Genproduktes vorgegeben wird, verbleiben von möglichen 6 Leserastern nur noch die 3 der jeweiligen Orientierung. Oft ergibt sich aus diesen nur ein hinreichend großes offenes Leseraster, das für
30 ein Protein kodieren kann, während die anderen Leseraster zu viele Stop-Codons aufweisen und für kein realistisches Proteine kodieren würden. Bei alternativen offenen Leserastern unterstützt die Berücksichtigung der Kozak-Kriterien für optimale Transkriptions-Initiierung sowie die Analyse der sich potentiell ergebenden abgeleiteten Proteinsequenzen die Identifizierung des authentischen ORF. Dies wird weiter verifiziert durch Generierung von

Immunseren gegen abgeleitete Proteine der potentiellen ORFs und ihre Analyse auf Erkennung eines realen Proteins in Geweben und Zelllinien.

4. Gewinnung von Antikörpern

5

Die Charakterisierung der erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigene erfolgt beispielsweise durch die Verwendung von Antikörpern. Ferner umfasst die Erfindung die diagnostische oder therapeutische Verwendung von Antikörpern. Dabei können Antikörper Proteine in nativem und/oder denaturierten Zustand erkennen (Anderson et al., *J. Immunol.* 143: 1899-1904, 1989; Gardsvoll, *J. Immunol. Methods* 234: 107-116, 2000; Kaysen et al., *Eur. J. Biochem.* 208: 1-8, 1992; Spiller et al., *J. Immunol. Methods* 224: 51-60, 1999).

15

20

25

Antiseren, die spezifische Antikörper enthalten, die an das Zielprotein spezifisch binden, können über verschiedene Standardverfahren hergestellt werden; vgl. beispielsweise „Monoclonal Antibodies: A Practical Approach“ von Philip Shepherd, Christopher Dean ISBN 0-19-963722-9, „Antibodies: A Laboratory Manual“ von Ed Harlow, David Lane ISBN: 0879693142 und „Using Antibodies: A Laboratory Manual: Portable Protocol NO“ von Edward Harlow, David Lane, Ed Harlow ISBN: 0879695447. Dabei ist auch möglich, affine und spezifische Antikörper zu generieren, die komplexe Membranproteine in ihrer nativen Form erkennen (Azorsa et al., *J. Immunol. Methods* 229: 35-48, 1999; Anderson et al., *J. Immunol.* 143: 1899-1904, 1989; Gardsvoll, *J. Immunol. Methods* 234: 107-116, 2000). Dies ist vor allem für die Herstellung von Antikörpern von Bedeutung, die therapeutisch eingesetzt werden sollen, aber auch für viele diagnostische Anwendungen. Dazu kann sowohl mit dem gesamten Protein als auch mit extrazellulären Teilsequenzen immunisiert werden.

Immunisierung und Gewinnung von polyklonalen Antikörpern

30

Eine Spezies (z.B. Kaninchen, Mäuse) wird durch eine erste Injektion des gewünschten Zielproteins immunisiert. Durch eine zweite oder dritte Immunisierung innerhalb eines definierten Zeitraums (ca. 2-4 Wochen nach der letzten Immunisierung) lässt sich die Immunantwort des Tieres gegen das Immunogen verstärken. Wiederum nach verschiedenen definierten Zeitabständen (1. Blutung nach 4 Wochen, anschließend alle 2-3 Wochen bis zu 5 Entnahmen) wird den Tieren Blut entnommen und Immunserum gewonnen. Die so entnommenen Immunseren enthalten polyklonale Antikörper, mit denen das Zielprotein im

Western blot, durch die Durchflusszytometrie, Immunfluoreszenz oder Immunhistochemie nachgewiesen und charakterisiert werden kann.

Die Immunisierung der Tiere erfolgt in der Regel über eines von vier gut etablierten Verfahren, wobei auch andere Verfahren existieren. Immunisiert werden kann dabei mit für das Zielprotein spezifischen Peptiden, dem gesamten Protein, mit extrazellulären Teilsequenzen eines Proteins, das experimentell oder über Prädiktionsprogramme identifiziert werden kann. Da die Prädiktionsprogramme nicht immer fehlerfrei arbeiten wird u.U. auch mit zwei Domänen gearbeitet, die voneinander durch eine Transmembrandomäne getrennt sind. Eine der beiden Domänen muss dann extrazellulär sein, was dann experimentell belegt werden kann (siehe nachstehend).

(1) Im ersten Fall werden Peptide (Länge: 8-12 Aminosäuren) über *in vitro* Verfahren synthetisiert (durch einen kommerziellen Service möglich) und diese Peptide zur Immunisierung verwendet. In der Regel erfolgen 3 Immunisierungen (z.B. mit einer Konzentration von 5-100 µg/Immunisierung). Die Durchführung der Immunisierung kann auch als Service von Dienstleistern erfolgen.

(2) Alternativ kann die Immunisierung durch rekombinante Proteine erfolgen. Dazu wird die klonierte DNA des Zielgens in einen Expressionsvektor kloniert und das Zielprotein analog den Bedingungen des jeweiligen Herstellers (z.B. Roche Diagnostics, Invitrogen, Clontech, Qiagen) z.B. zellfrei *in vitro*, in Bakterien (z.B. *E. coli*), in Hefe (z.B. *S. pombe*), in Insektenzellen oder in Säugetierzellen synthetisiert. Dabei ist auch die Synthese des Zielproteins mit Hilfe von viralen Expressionssystemen möglich (z.B. Baculovirus, Vacciniavirus, Adenovirus). Nach Synthese in einem der Systeme wird das Zielprotein aufgereinigt. Die Aufreinigung erfolgt dabei in der Regel über chromatographische Verfahren. Dabei können auch Proteine für die Immunisierung verwendet werden, die über einen molekularen Anker als Hilfsmittel zur Reinigung verfügen (z.B. His-Tag, Qiagen; FLAG-Tag, Roche Diagnostics; GST-Fusionsproteine). Eine Vielzahl von Protokollen befinden sich z.B. in den „Current Protocols in Molecular Biology“, John Wiley & Sons Ltd., Wiley InterScience. Nach Reinigung des Zielproteins erfolgt eine Immunisierung wie vorstehend beschrieben.

- (3) Falls eine Zelllinie zur Verfügung steht, die das gewünschte Protein endogen synthetisiert, kann auch diese Zelllinie direkt zur Herstellung des spezifischen Antiserums verwendet werden. Die Immunisierung erfolgt dabei in 1-3 Injektionen mit jeweils ca. $1-5 \times 10^7$ Zellen.

- (4) Die Immunisierung kann auch durch Injektion von DNA (DNA-Immunisierung) erfolgen. Dazu wird das Zielgen zunächst in einen Expressionsvektor kloniert, so dass die Zielsequenz unter der Kontrolle eines starken eukaryontischen Promotors steht (z.B. CMV-Promotor). Anschließend wird DNA (z.B. 1-10 µg pro Injektion) als Immunogen mit einer „gene gun“ in stark durchblutete, kapillare Bereiche eines Organismus transferiert (z.B. Maus, Kaninchen). Die transferierte DNA wird von Zellen des Tieres aufgenommen, das Zielgen wird exprimiert und das Tier entwickelt schließlich eine Immunantwort gegen das Zielprotein (Jung et al., *Mol. Cells* 12: 41-49, 2001; Kasinrerck et al., *Hybrid Hybridomics* 21: 287-293, 2002).

Gewinnung monoklonaler Antikörper

Monoklonale Antikörper werden traditionell mit Hilfe der Hybridoma Technologie hergestellt (Technische Details: siehe „Monoclonal Antibodies: A Practical Approach“ von Philip Shepherd, Christopher Dean ISBN 0-19-963722-9; „Antibodies: A Laboratory Manual“ von Ed Harlow, David Lane ISBN: 0879693142, „Using Antibodies: A Laboratory Manual: Portable Protocol NO“ von Edward Harlow, David Lane, Ed Harlow ISBN: 0879695447). Als ein neues Verfahren wird auch die so genannte „SLAM“ Technologie eingesetzt. Hierbei werden B-Zellen aus Vollblut isoliert und die Zellen monoklonalisiert. Anschließend wird der Überstand der vereinzelter B-Zelle auf ihre Antikörperspezifität hin analysiert. Im Gegensatz zur Hybridomatechnologie wird anschließend die variable Region des Antikörpergens durch eine Einzelzell-PCR amplifiziert und in einen geeigneten Vektor kloniert. Auf diese Art und Weise wird die Gewinnung von monoklonalen Antikörpern beschleunigt (de Wildt et al. *J. Immunol. Methods* 207:61-67, 1997).

5. Validierung der Targets mit proteinchemischen Verfahren unter Verwendung von Antikörpern

Mit den Antikörpern, die wie vorstehend beschrieben herstellbar sind, lassen sich eine Reihe von wichtigen Aussagen zu dem Targetprotein treffen. Im Einzelnen sind die nachstehenden Analysen zur Validierung des Zielproteins sinnvoll:

5 Spezifität des Antikörpers

Um zu zeigen, dass ein Antikörper spezifisch nur an das gewünschte Zielprotein bindet, eignen sich am besten auf Zellkultur-basierende Tests mit anschließendem Western blot (verschiedene Variationen sind z.B. in „Current Protocols in Proteinchemistry“, John Wiley & Sons Ltd., Wiley InterScience, beschrieben). Für den Nachweis werden Zellen mit einer
10 cDNA für das Zielprotein transfiziert, die unter Kontrolle eines starken eukaryontischen Promotors steht (z.B. Cytomegalievirus-Promotor; CMV). Zur Transfektion von Zelllinien mit DNA sind die verschiedensten Verfahren (z.B. Elektroporation, auf Liposomen basierende Transfektion, Kalziumphosphatpräzipitation) gut etabliert (z.B. Lemoine et al., *Methods Mol. Biol.* 75: 441-7, 1997). Alternativ können auch Zelllinien verwendet werden,
15 die das Zielgen endogen exprimieren (Nachweis über Zielgen-spezifische RT-PCR). Zur Kontrolle werden im Experiment im Idealfall homologe Gene mit transfiziert, um im folgenden Western blot die Spezifität des analysierten Antikörpers nachweisen zu können.

Im anschließenden Western blot werden Zellen aus Zellkultur oder Gewebeproben, die das
20 Zielprotein enthalten könnten, in einer 1%igen SDS Lösung lysiert und die Proteine dabei denaturiert. Die Lysate werden auf 8-15%igen denaturierenden Polyacrylamidgelen (enthalten 1% SDS) der Größe nach elektrophoretisch aufgetrennt (SDS-Polyacrylamid Gelelektrophorese, SDS-PAGE). Anschließend werden die Proteine durch eines von mehreren Blotting Verfahren (z.B. semi-dry Elektroblood; Biorad) auf eine spezifische
25 Membran transferiert (z.B. Nitrozellulose, Schleicher & Schüll). Auf dieser Membran kann das gewünschte Protein sichtbar gemacht werden. Dazu wird die Membran zunächst mit dem Antikörper, der das Zielprotein erkennt (Verdünnung ca. 1:20-1:200, je nach Spezifität des Antikörpers), für 60 Minuten inkubiert. Nach einem Waschschrift wird die Membran mit einem zweiten, mit einem Marker (z.B. Enzyme wie Peroxidase oder alkalische Phosphatase)
30 gekoppelten Antikörper inkubiert, der den ersten Antikörper erkennt. In einer Farb- oder chemilumineszenten Reaktion kann anschließend das Zielprotein auf der Membran sichtbar gemacht werden (z.B. ECL, Amersham Bioscience). Ein Antikörper mit einer hohen Spezifität für das Zielprotein sollte im Idealfall nur das gewünschte Protein selbst erkennen.

Lokalisation des Zielproteins

Zur Bestätigung der im in silico Ansatz identifizierten Membranlokalisation des Zielproteins werden verschiedene Verfahren verwendet. Ein wichtiges und gut etabliertes Verfahren unter Verwendung der vorstehend beschriebenen Antikörper ist die Immunfluoreszenz (IF). Dazu werden Zellen etablierter Zelllinien benutzt, die entweder das Zielprotein synthetisieren (Nachweis der RNA in der RT-PCR oder des Proteins im Western blot) oder aber mit Plasmid-DNA transfiziert worden sind. Zur Transfektion von Zelllinien mit DNA sind die verschiedensten Verfahren (z.B. Elektroporation, auf Liposomen basierende Transfektion, Kalziumphosphatpräzipitation) gut etabliert (z.B. Lemoine et al., *Methods Mol. Biol.* 75: 441-7, 1997). Das in die Zellen transfizierte Plasmid kann bei der Immunfluoreszenz das unmodifizierte Protein kodieren oder aber auch unterschiedliche Aminosäuremarker an das Zielprotein koppeln. Die wichtigsten Marker sind z.B. das fluoreszierende „green fluorescent protein“ (GFP) in seinen verschiedenen differentiell fluoreszierenden Formen, kurze Peptidsequenzen von 6-12 Aminosäuren, für die hoch affine und spezifische Antikörper zur Verfügung stehen, oder die kurze Aminosäuresequenz Cys-Cys-X-X-Cys-Cys, die über ihre Cysteine spezifische fluoreszierende Substanzen binden kann (Invitrogen). Zellen, die das Zielprotein synthetisieren, werden z.B. mit Paraformaldehyd oder Methanol fixiert. Anschließend können die Zellen bei Bedarf durch Inkubation mit Detergenzien (z.B. 0,2% Triton X-100) permeabilisiert werden. Anschließend werden die Zellen mit einem primären Antikörper inkubiert, der gegen das Zielprotein oder gegen einen der gekoppelten Marker gerichtet ist. Nach einem Waschschrift wird der Ansatz mit einem zweiten, mit einem fluoreszierenden Marker (z.B. Fluorescein, Texas Red, Dako) gekoppelten Antikörper inkubiert, der an den ersten Antikörper bindet. Anschließend werden die so markierten Zellen mit Glycerin überschichtet und mit Hilfe eines Fluoreszenzmikroskops nach den Angaben des Herstellers analysiert. Spezifische Fluoreszenzemissionen werden dabei, abhängig von den eingesetzten Substanzen, durch spezifische Anregung erreicht. Die Analyse erlaubt in der Regel die sichere Lokalisation des Zielproteins, wobei zur Bestätigung der Antikörperqualität und des Zielproteins in Doppelfärbungen zusätzlich zum Zielprotein auch die gekoppelten Aminosäuremarker oder andere Markerproteine angefärbt werden, deren Lokalisation bereits in der Literatur beschrieben ist. Ein Sonderfall stellt das GFP und seine Derivate dar, die direkt angeregt werden können und selbst fluoreszieren. Die Membranpermeabilität, die durch den Einsatz von Detergenzien gesteuert werden kann, erlaubt in der Immunfluoreszenz die Demonstration, ob ein immunogenes Epitop innerhalb oder außerhalb der Zelle lokalisiert ist. Die Prädiktion der ausgewählten Proteine kann so experimentell untermauert werden.

Alternativ kann der Nachweis von extrazellulären Domänen mittels Durchflusszytometrie erfolgen. Dazu werden Zellen unter nicht permeabilisierenden Bedingungen (z.B. mit PBS/Na-Azid/2% FCS/ 5 mM EDTA) fixiert und im Durchflusszytometer nach Angaben des Herstellers analysiert. Nur extrazelluläre Epitope können bei diesem Verfahren von dem zu analysierenden Antikörper erkannt werden. Im Unterschied zu Immunfluoreszenz kann durch Verwendung von z.B. Propidiumiodid oder Trypanblau zwischen toten und lebenden Zellen unterschieden werden und damit falsch positive Ergebnisse vermieden werden.

Ein weiterer wichtiger Nachweis erfolgt durch die Immunhistochemie (IHC) an spezifischen Gewebeproben. Ziel dieses Verfahrens ist es, die Lokalisation eines Proteins in einem funktionell intakten Gewebeverband zu identifizieren. Die IHC dient im einzelnen dazu, um (1) die Menge an Zielprotein in Tumor- und Normalgeweben abschätzen zu können, (2) zu analysieren, wie viele Zellen in Tumor- und gesundem Gewebe das Zielgen synthetisieren, und (3) den Zelltyp in einem Gewebe (Tumor, gesunde Zellen) zu definieren, in dem das Zielprotein nachweisbar ist. Alternativ können die Proteinmengen eines Zielgens durch Gewebssimmunfluoreszenz mittels Digitalkamera und geeigneter Software (z.B. Tillvision, Till-photonics, Deutschland) quantifiziert werden. Die Technologie ist häufig publiziert worden, Details für Färbung und Mikroskopie sind daher z.B. „Diagnostic Immunohistochemistry“ von David J., MD Dabbs ISBN: 0443065667 oder in „Microscopy, Immunohistochemistry, and Antigen Retrieval Methods: For Light and Electron Microscopy“ ISBN: 0306467704 zu entnehmen. Zu beachten ist, dass aufgrund der Eigenschaften von Antikörpern unterschiedliche Protokolle verwendet werden müssen (nachstehend ist ein Beispiel beschrieben), um zu einem aussagekräftigen Ergebnis zu kommen.

In der Regel werden histologisch definierte Tumorgewebe und als Referenz vergleichbare gesunde Gewebe in der IHC eingesetzt. Als Positiv- und Negativkontrollen können dabei auch Zelllinien dienen, bei denen die Präsenz des Zielgens durch RT-PCR Analysen bekannt ist. Eine Hintergrundkontrolle ist immer mitzuführen.

Formalin-fixierte (ein anderes Fixierungsverfahren mit z.B. Methanol ist auch möglich) und in Paraffin eingebettete Gewebestücke mit einer Dicke von 4µm werden auf einem Glaträger aufgebracht und z.B. mit Xylol deparaffiniert. Die Proben werden mit TBS-T gewaschen und in Serum blockiert. Anschließend erfolgt die Inkubation mit dem ersten Antikörper (Verdünnung: 1:2 bis 1:2000) für 1-18 Stunden, wobei in der Regel affinitätsgereinigte

Antikörper verwendet werden. Nach einem Waschschrift erfolgt eine ca. 30-60 minütige Inkubation mit einem zweiten Antikörper, der mit einer Alkalischen Phosphatase (alternativ: z.B. Peroxidase) gekoppelt und gegen den ersten Antikörper gerichtet ist. Anschließend erfolgt eine Farbreaktion unter Verwendung der Alkalischen Phosphatase (vgl. beispielsweise Shi et al., *J. Histochem. Cytochem.* 39: 741-748, 1991; Shin et al., *Lab. Invest.* 64: 693-702, 1991). Zum Nachweis der Antikörper-Spezifität kann die Reaktion durch vorherige Zugabe des Immunogens kompetitiert werden.

Analyse von Proteinmodifikationen

- 10 Sekundäre Proteinmodifikationen wie zum Beispiel N- und O-Glykosylierungen oder Myristilierungen können die Zugänglichkeit von immunogenen Epitopen behindern oder sogar ganz verhindern und damit die Wirksamkeit von Antikörpertherapien in Frage stellen. Zudem konnte vielfach nachgewiesen werden, dass sich Art und Menge der sekundären Modifikationen in Normal- und Tumorgewebe unterscheiden (z.B. Durand & Seta, 2000; Clin. Chem. 46: 795-805; Hakomori, 1996; Cancer Res. 56: 5309-18). Die Analyse dieser 15 Modifikationen ist daher essentiell für den Therapieerfolg eines Antikörpers. Potentielle Bindestellen lassen sich durch spezifische Algorithmen präzisieren.

- Die Analyse von Proteinmodifikationen erfolgt in der Regel im Western blot (siehe 20 vorstehend). Vor allem Glykosylierungen, die in der Regel eine Größe von mehreren kDa haben, führen zu einer größeren Gesamtmasse des Zielproteins, die sich in der SDS-PAGE auftrennen lässt. Zum Nachweis von spezifischen O- und N-glycosidischen Bindungen werden Proteinlysate vor der Denaturierung durch SDS mit O- oder N- Glykosylasen inkubiert (nach Angaben des jeweiligen Herstellers, z.B. PNGase, Endoglykosidase F, 25 Endoglykosidase H, Roche Diagnostics). Anschließend erfolgt ein Western blot wie vorstehend beschrieben. Bei Verringerung der Größe eines Zielproteins kann so nach Inkubation mit einer Glykosidase eine spezifische Glykosylierung nachgewiesen und auf diesem Weg auch die Tumorspezifität einer Modifikation analysiert werden.

30 Funktionsanalyse des Zielgens

Die Funktion des Targetmoleküls kann entscheidend für seinen therapeutischen Nutzen sein, so dass funktionelle Analysen ein wichtiger Baustein bei der Charakterisierung von therapeutisch nutzbaren Molekülen sind. Die Funktionsanalyse kann entweder in Zellen in Zellkulturexperimenten oder aber in vivo mit Hilfe von Tiermodellen erfolgen. Dabei wird

das Gen des Zielmoleküls entweder durch Mutation ausgeschaltet („knockout“) oder aber die Zielsequenz in die Zelle bzw. den Organismus eingefügt („knockin“). Man kann so funktionelle Veränderungen im zellulären Kontext einerseits durch den Funktionsverlust des zu analysierenden Genes („loss of function“) analysieren. Im zweiten Fall lassen sich
5 Veränderungen analysieren, die durch die Ergänzung des analysierten Genes verursacht werden („gain of function“).

a. Funktionsanalyse in Zellen

Transfektion. Zur Analyse des „gain of function“ muss das Gen des Zielmoleküls in die Zelle
10 transferiert werden. Dazu werden Zellen mit einer DNA transfiziert, die die Synthese des Zielmoleküls erlauben. In der Regel steht das Gen des Zielmoleküls dabei unter Kontrolle eines starken eukaryontischen Promotors (z.B. Cytomegalievirus-Promotor; CMV). Zur Transfektion von Zelllinien mit DNA sind die verschiedensten Verfahren (z.B. Elektroporation, auf Liposomen basierende Transfektion, Kalziumphosphatpräzipitation) gut
15 etabliert (z.B. Lemoine et al., *Methods Mol. Biol.* 75: 441-7, 1997). Das Gen kann dabei entweder ohne genomische Integration transient oder aber mit genomischer Integration nach Selektion mit z.B. Neomycin stabil synthetisiert werden.

RNA interference (siRNA). Eine Expressionsinhibition des Zielgens, die unter Umständen
20 einen vollständigen Funktionsverlust des Zielmoleküls in Zellen induziert, kann durch die „RNA interference“ (siRNA) Technologie in Zellen erzeugt werden (Hannon, GJ. 2002. RNA interference. *Nature* 418: 244-51; Czauderna et al. 2003. *Nucl. Acid Res.* 31: 670-82). Dazu werden Zellen mit kurzen, ca. 20-25 Nukleotide langen, doppelsträngigen RNA Molekülen transfiziert, die für das Zielmolekül spezifisch sind. Ein enzymatischer Prozess führt
25 anschließend zum Abbau der spezifischen RNA des Zielgens und damit zu einer Funktionsinhibition des Zielproteins und ermöglicht damit die Analyse des Zielgens.

Zelllinien, die mittels Transfektion oder siRNA modifiziert wurden, können anschließend auf unterschiedliche Art und Weise analysiert werden. Nachstehend sind die geläufigsten
30 Beispiele aufgeführt.

1. Proliferation und Zellzyklusverhalten

Eine Vielzahl von Verfahren sind zur Analyse der Zellproliferation etabliert und werden von verschiedenen Unternehmen kommerziell angeboten (z.B. Roche Diagnostics, Invitrogen,

Details zu den Testverfahren sind in den zahlreichen Applikationsprotokollen beschrieben). Die Zellzahl in Zellkulturexperimenten lässt sich durch einfaches Auszählen oder durch kolometrische Tests ermitteln, die die metabolische Aktivität der Zellen messen (z.B. wst-1, Roche Diagnostics). Metabolische Testverfahren messen indirekt über enzymatische Marker die Zellzahl in einem Experiment. Direkt kann die Zellproliferation durch Analyse der DNA Syntheserate z.B. durch Zugabe von Bromdesoxyuridin (BrdU) gemessen werden, der Nachweis des integrierten BrdU erfolgt über spezifische Antikörper kolometrisch.

2. Apoptose und Zytotoxizität

Eine große Anzahl von Testsystemen zum Nachweis von zellulärer Apoptose und von Zytotoxizität sind verfügbar. Ein entscheidendes Charakteristikum ist die spezifische, enzymabhängige Fragmentierung der genomischen DNA, die irreversibel ist und sicher zum Tod der Zelle führt. Verfahren zum Nachweis dieser spezifischen DNA Fragmente sind kommerziell erhältlich. Als zusätzliches Verfahren steht der „TUNEL assay“ zur Verfügung, der DNA Einzelstrangbrüche auch in Gewebeschnitten nachweisen kann. Zytotoxizität wird vor allem über eine veränderte Zellpermeabilität nachgewiesen, die als Marker für den Vitalitätszustand von Zellen dient. Dazu werden entweder im Zellkulturüberstand Marker analysiert, die normalerweise intrazellulär zu finden sind. Alternativ kann auch die Aufnahmefähigkeit von Farbmarkern analysiert werden, die von intakten Zellen nicht aufgenommen werden. Die bekanntesten Beispiele für Farbmarker sind Trypanblau und Propidiumiodid, ein üblicher intrazellulärer Marker ist die Laktatdehydrogenase, die im Überstand enzymatisch nachgewiesen werden kann. Unterschiedliche Testsysteme stehen von verschiedenen kommerziellen Anbietern (z.B. Roche Diagnostics, Invitrogene) zur Verfügung.

3. Migrationsassay

Die Fähigkeit von Zellen zur Migration wird in einem spezifischen Migrationstest vorzugsweise mit Hilfe einer Boyden Kammer (Corning Costar) analysiert (Cinamon G., Alon R. J. Immunol. Methods. 2003 Feb; 273(1-2):53-62; Stockton et al. 2001. Mol. Biol. Cell. 12: 1937-56). Dazu werden Zellen auf einem Filter mit spezifischer Porengröße kultiviert. Zellen, die migrieren können, sind in der Lage, durch diesen Filter in ein weiteres darunter liegendes Kulturgefäß zu wandern. Eine anschließende mikroskopische Analyse erlaubt dann die Bestimmung eines möglicherweise veränderten Migrationsverhaltens, dass durch den „gain of function“ bzw. „loss of function“ des Zielmoleküls induziert wurde.

b. Funktionsanalyse in Tiermodellen

Alternativ zu Zellkulturexperimenten bieten sich zur Analyse der Zielgenfunktion aufwendige in vivo Experimente in Tiermodellen an. Diese Modelle haben im Vergleich zu den zellbasierenden Verfahren den Vorteil, dass sie Fehlentwicklungen bzw. Krankheiten nachweisen können, die erst im Kontext des gesamten Organismus nachweisbar sind. Eine Vielzahl von Modellen für humane Erkrankungen sind inzwischen verfügbar (Abate-Shen & Shen. 2002. Trends in Genetics S1-5; Matsusue et. al. 2003. J. Clin. Invest. 111:737-47). Verschiedene Tiermodelle wie zum Beispiel Hefe, Nematoden oder Zebrafische sind inzwischen intensiv charakterisiert worden. Bevorzugte Modelle sind aber im Vergleich zu anderen Spezies mammale Tiermodelle wie zum Beispiel die Maus (*Mus musculus*), weil sie die biologischen Prozesse im humanen Kontext am besten abbilden können. Für Mäuse sind in den letzten Jahren sowohl transgene Verfahren etabliert worden, die neue Gene in das Mausgenom integrieren („gain of function“; Jegstrup I. et al. 2003. Lab Anim. 2003 Jan.;37(1):1-9). Alternativ werden durch andere methodische Ansätze Gene im Mausgenom ausgeschaltet und so ein Funktionsverlust eines gewünschten Gens induziert (knockout Modelle, „loss of function“; Zambrowicz BP & Sands AT. 2003. Nat. Rev. Drug Discov. 2003 Jan;2(1):38-51; Niwa H. 2001. Cell Struct. Funct. 2001 Jun;26(3):137-48.); technische Details sind vielfältig publiziert.

Nach Generierung der Mausmodelle können Veränderungen, die durch das Transgen bzw. durch den Funktionsverlust eines Gens induziert wurden, im Kontext des Gesamtorganismus analysiert werden (Balling R, 2001. Ann. Rev. Genomics Hum. Genet. 2:463-92). So sind zum Beispiel Verhaltenstests genauso wie biochemische Untersuchungen etablierter Blutparameter möglich. Histologische Analysen, Immunhistochemie oder die Elektronenmikroskopie ermöglichen die Charakterisierung von Veränderungen auf zellulärer Ebene. Das spezifische Expressionsmuster eines Gens kann durch eine in situ Hybridisierung nachgewiesen werden (Peters T. et. al. 2003. Hum. Mol. Genet 12: 2109-20).

Beispiel 3: Identifizierung der SEQ ID NO: 1/2 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Die SEQ ID NO: 1 (Nukleinsäuresequenz) wird von einem neuen Gen auf Chromosom 6 (6q26-27) kodiert und repräsentiert die abgeleitete Proteinsequenz (SEQ ID NO: 2). Ein alternatives offenes Leseraster dieses Genlocus ist SEQ ID NO: 267 die für die abgeleitete

Proteinsequenz SEQ ID NO: 268 kodiert. Beide Proteinsequenzen zeigen keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 3 und 4) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. Das Transkript ließ sich in keiner der analysierten Normalgewebe nachweisen. Überraschend detektierten wir ganz spezifisch substantielle Mengen dieses Transkripts in fast allen untersuchten Melanomproben, obwohl das Gen in normaler Haut als Ursprungsgewebe nicht exprimiert ist (Abb. 1). Durch eine konventionelle RT-PCR wurde die Selektivität dieses Markers für Melanome bestätigt (Abb. 2). Überraschend amplifizierten wir dabei zwei Fragmente, die genspezifische Varianten (wahrscheinlich SEQ ID NO: 1 und SEQ ID NO: 267) widerspiegeln.

Wir zeigen damit, dass dieses Gen ein absolut spezifischer Marker für Melanomzellen ist und durch sein fehlen in jedem untersuchten Normalgewebe für zielgerichtete Therapie- und Diagnostik Ansätze als Biomarker geeignet ist.

Insbesondere extrazelluläre Anteile von SEQ ID NO: 2 bzw. 268 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von monoklonalen Antikörpern genutzt werden. Dies betrifft u.a. folgende Epitope: Aminosäuren 1-50, bezogen auf die SEQ ID NO: 2; Aminosäuren 1-12, bezogen auf die SEQ ID NO: 268, Aminosäuren 70-88 bezogen auf die SEQ ID NO: 2, Aminosäuren 33-129 bezogen auf die SEQ ID NO: 268, sowie SEQ ID NO: 281.

Erfindungsgemäß sind therapeutisch auch andere zielorientierte Ansätze wie Vakzine und Therapien mit „small compounds“ denkbar, die nur dieses Gen als Zielstruktur haben und somit keine gesunden Zellen betreffen. Auch diagnostisch kann dieses Gen aufgrund seiner Selektivität für Tumorzellen genutzt werden.

Beispiel 4: Identifizierung der SEQ ID NO: 5/6 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Die SEQ ID NO: 5 (Nukleinsäuresequenz) wird von einem neuen Gen auf Chromosom 11 (11q12.1) kodiert und repräsentiert die abgeleitete Proteinsequenz (SEQ ID NO: 6). Ein alternatives offenes Leseraster dieses Genlokus ist SEQ ID NO: 269 die für die abgeleitete Proteinsequenz SEQ ID NO: 270 kodiert. Beide Proteinsequenzen zeigen keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer genspezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 7 und 8) die Menge der genspezifischen Transkript in gesundem Gewebe und in Karzinomproben (jeweils Pool von Proben) untersucht. Spezifische RNA

detektierten wir mit Ausnahme von Testis gar nicht oder aber nur in geringen Mengen in den von uns untersuchten gesunden Geweben (Abb. 3; A quantitative RT-PCR; B Gelbild). Der Lokus exprimiert demnach mit hoher Wahrscheinlichkeit ein keimzellspezifisches Genprodukt. Allerdings ist das Gen in vielen Tumorproben aktiviert, spezifische RNA war in substantiellen Mengen nachweisbar (Abb.3). Die höchste Prävalenz und Expressionshöhe fanden wir in Nierenzelltumoren. Aber auch in Magen-, Pankreas-, HNO- und Lungentumoren waren spezifische Transkripte nachweisbar (Abb. 4; A quantitative RT-PCR; B Gelbild). Auch wiederholte Untersuchungen der korrespondierenden Normalgewebe waren gen-spezifische Transkripte nicht detektierbar. Um die Expression von diesem Genlokus zusätzlich zu belegen wurde zusätzlich ein Northern blot durchgeführt. Dazu wurde eine Sonde in einer spezifischen PCR der Primer SEQ ID NO: 7 und 8 unter Einbau von Digoxigenin-dUTP (Roche Diagnostics) nach Angaben des Herstellers hergestellt. Die Sonde wurde anschließend mit 2 µg (Abb. 5, Spur 1) bzw. 1 µg (Abb. 5, Spur 2) Gesamt-RNA aus Testisgewebe hybridisiert und das Digoxigenin der Sonde anschließend in einer spezifischen Farbreaktion nachgewiesen. Ein ca. 3,1 kB großes, Gen-spezifisches Fragment konnte in dem Experiment nachgewiesen werden (Abb. 5), und bestätigte somit zusätzlich die Expression dieses Lokus.

Der Genlokus ist somit ein typischer Vertreter der Klasse der sog. Cancer/Testis-Antigene, die in Normalgeweben fast ausschließlich in den Keimzellen der Testis exprimiert sind. In Tumoren jedoch werden Cancer/Testis-Antigene häufig eingeschaltet, obwohl sie in den zugrunde liegenden somatischen Normalgewebszellen nicht exprimiert werden. Mehrere Mitglieder dieser funktionell und strukturell heterogenen Klasse werden aufgrund ihrer attraktiven selektiven Gewebsverteilung bereits für spezifische immuntherapeutischen Ansätze bei Krebserkrankungen in Phase I/II Studien getestet (z.B. Scanlan MJ, Gure AO, Jungbluth AA, Old LJ, Chen YT. 2002. Immunol Rev. 2002 Oct; 188: 22-32).

Zur Herstellung von Antikörpern können die Peptide gemäß SEQ ID NO: 282 und 283 genutzt werden. Insbesondere die extrazellulären Domänen der SEQ ID NO: 6 bzw. SEQ ID NO: 270 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von monoklonalen Antikörpern genutzt werden.

Beispiel 5: Identifizierung von LOC203413 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das Gen bzw. Protein des Genlokus LOC203413 (Nukleinsäuresequenz: SEQ ID NO: 9; Aminosäuresequenz: SEQ ID NO: 10) ist ein bisher nicht charakterisiertes Gen auf dem X-

Chromosom (Xq24). Es hat außer einer Transmembrandomäne keine weiteren funktionellen Motive und keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC203413-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 11 und 12) die Menge des Transkripts in gesundem Gewebe und in Karzinomproben (Pool von Proben, die Anzahl ist in der Abb. angegeben) untersucht (Abb. 6; A: quantitative Auswertung, B: Bild nach gelelektrophoretischer Auftrennung). LOC203413-spezifische RNA lässt sich mit Ausnahme von Testis in keinem der von uns untersuchten gesunden Gewebe nachweisen. LOC203413 ist demnach mit hoher Wahrscheinlichkeit ein keimzellspezifisches Genprodukt. Wie Abb. 6 zeigt, waren LOC203413-spezifische Transkripte in Magen-, Pankreas-, Ösophagus-, Mamma-, Ovarial- und Prostatakarzinomen nachweisbar, insbesondere in Magen- und Mammakarzinomen war eine hohe Expression zu beobachten. Um die Analyse zu vertiefen wurden zusätzlich gesunde Magenproben sowie Magenkarzinomproben in einer quantitativen RT-PCR charakterisiert (Abb. 7A). In 70% der Karzinome war LOC203413 exprimiert, wogegen in keiner der gesunden Magenproben eine signifikante Expression nachweisbar war. Auch die Zelllinie MKN45, deren Ursprung ein Magenkarzinom ist, exprimiert LOC203413. Zusätzlich konnte eine spezifische Expression in 2/3 der untersuchten Pankreastumoren und in 40% der Leberkarzinome nachgewiesen werden (Abb. 7B).

LOC203413 ist somit ein typischer Vertreter der Klasse der sog. Cancer/Testis-Antigene, die in Normalgeweben ausschließlich in den Keimzellen der Testis exprimiert sind. In Tumoren jedoch werden Cancer/Testis-Antigene häufig eingeschaltet, obwohl sie in den zugrunde liegenden somatischen Normalgewebszellen nicht exprimiert werden. Mehrere Mitglieder dieser funktionell und strukturell heterogenen Klasse werden aufgrund ihrer attraktiven selektiven Gewebsverteilung bereits für spezifische immuntherapeutischen Ansätze bei Krebserkrankungen in Phase I/II Studien getestet (z.B. Scanlan MJ, Gure AO, Jungbluth AA, Old LJ, Chen YT. 2002. Immunol Rev. 2002 Oct; 188: 22-32).

Insbesondere die extrazelluläre Domäne von LOC203413 kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von monoklonalen Antikörpern genutzt werden. So sind die Aminosäuren 22-113 (SEQ ID NO: 284) als Epitope interessant. In der Sequenz sind bezogen auf die SEQ ID NO: 10 an den Aminosäureposition 34 und 83 konservierte N-Glycosylierungsmotive lokalisiert, die sich unter Umständen besonders für die Herstellung von tumorspezifischen Antikörpern eignen. Zur Herstellung von LOC203413-spezifischen Antikörpern wurden die unter SEQ ID NO: 285 und 286 aufgeführten Peptide verwendet.

Erfindungsgemäß sind therapeutisch auch andere zielorientierte Ansätze wie Vakzine und Therapien mit „small compounds“ denkbar, die nur dieses Gen als Zielstruktur haben und somit keine gesunden Zellen betreffen. Auch diagnostisch kann dieses Gen aufgrund seiner Selektivität für Tumorzellen genutzt werden.

5

Beispiel 6: Identifizierung von LOC90625 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das Gen LOC90625 (Nukleinsäuresequenz: SEQ ID NO: 13) ist ein bisher nicht charakterisiertes Gen auf Chromosom 21 (21q22.3). Es kodiert für ein Protein
10 (Aminosäuresequenz: SEQ ID NO: 14) mit einer Transmembrandomäne aber ansonsten keinerlei Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC90625-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 15 und 16) die Menge an genspezifischen Transkripten in gesundem Gewebe und in Karzinomproben (Pool von Proben, die Anzahl ist in der Abb.
15 angegeben) untersucht (Abb. 8). LOC90625 ist in gesundem Gewebe sehr selektiv exprimiert, spezifische Transkripte sind vor allem in der Testis nachweisbar. Gering oder gar nicht nachweisbar war die LOC90625-spezifische Expression in allen anderen analysierten gesunden Geweben (Abb. 8). Überraschenderweise detektierten wir LOC90625-spezifische Überexpression in einigen Tumortypen. Insbesondere in Prostata-, Ösophagus- und
20 Pankreaskarzinomen war LOC90625 im Vergleich zu den jeweiligen gesunden Gewebeproben stark überexprimiert (Abb. 8 und 9A)

LOC90625 ist ein selektiv exprimiertes Antigen, das offensichtlich in proliferierenden Geweben verstärkt exprimiert wird. Es ist somit eine selektive Überexpression in Tumoren zu beobachten, die therapeutisch nutzbar ist.

25 Insbesondere die extrazelluläre Domäne von LOC90625 kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von monoklonalen Antikörpern genutzt werden. Dies können z.B. 1-19 (SEQ ID NO: 287 oder aber die Aminosäuren 40-160 (SEQ ID NO: 288) sein. Zur Herstellung von LOC203413-spezifischen Antikörpern wurden die Peptide gemäß SEQ ID NO: 289 und 290 verwendet.

30

Beispiel 7: Identifizierung des Proteins FAM26A als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das Gen FAM26A (SEQ ID NO: 17; NM_182494), das auf Chromosom 10 (10q24) lokalisiert ist, kodiert das Genprodukt der SEQ ID NO: 18 (NP_872300). FAM26A besitzt

mehrere Transmembran-Domänen, an Aminosäureposition 142 ist ein Motiv für eine N-Glykosylierung lokalisiert. Die abgeleitete Proteinsequenz zeigt eine entfernte Homologie zu der PMP/Claudin Familie.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer FAM26A-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 19 und 20) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Tumorproben untersucht (Abb. 10). Überraschend konnten wir die Überexpression von FAM26A in verschiedenen Tumoren nachweisen. Insbesondere in Ovarial-, Magen-, Ösophagus-, Pankreas- und Lebertumoren war FAM26A im Vergleich zum dazugehörenden gesunden Gewebe deutlich stärker exprimiert. Die selektiv hohe Expression von FAM26A in verschiedenen Tumorgeweben kann erfindungsgemäß für molekulare diagnostische Verfahren wie z.B. RT-PCR zum Nachweis von Tumorzellen in Gewebebiopsien genutzt werden.

Um die Expressionsdaten weiter zu verifizieren wurden FAM26A-spezifische Antikörper durch Immunisierung von Tieren hergestellt. Zur Herstellung von polyklonalen Antikörpern wurden die unter SEQ ID NO: 291 und 292 aufgeführten Peptide verwendet. Die Spezifität der Antikörper wurde durch Western blot-Analyse nachgewiesen (Abb. 11A: SEQ ID NO: 291; B: SEQ ID NO: 292). Dazu wurden COS-Zellen mit einem FAM26-Fragmentkodierenden Plasmidkonstrukt transfiziert. Der Western blot zeigte mit beiden Antikörpern ein spezifisches Signal, das in den jeweiligen Kontrollen nicht nachweisbar war (Abb. 11).

Wir wiesen mit einem SEQ ID NO: 292-spezifischen Antikörper FAM26A auch in verschiedenen Zervix-, Ovarial- und Pankreastumoren nach (Abb. 12), wie auch mit einem SEQ ID NO: 291-spezifischen Antikörper in den Zelllinien SW480, EFO 27 und SNU 16, die jeweils RT-PCR positiv waren (Abb. 13A). Dabei fanden wir neben einer ca. 50 kDa großen spezifischen Bande auch eine schwächere bei ca. 40 kDa. Letztere entspricht etwa der erwarteten Größe. Das Hauptfragment bei 50 kDa repräsentiert ein posttranslational modifiziertes Protein. Das endogene FAM26A Protein wurde außerdem in SW480-Zellen mittels Immunfluoreszenz unter Verwendung eines SEQ ID NO: 292-spezifischen Antikörpers nachgewiesen. Die Analyse zeigt eine Lokalisation in der Plasmamembran (Abb. 13B). Um die Lokalisation von FAM26A in einem Gewebeverband zu analysieren, wurden gesunde Testisproben immunhistologisch charakterisiert. In der Testis konnte das FAM26A-Protein spezifisch in der Membran von Spermatozyten nachgewiesen werden, eine Membranlokalisation von FAM26A erscheint aufgrund der Ergebnisse wahrscheinlich (Abb. 14). Dies konnte auch in Tumorproben bestätigt werden (Abb. 15).

Insbesondere die extrazellulären Domänen von FAM26A können erfindungsgemäß als Zielstrukturen von monoklonalen Antikörpern genutzt werden. Dies sind bezogen auf die SEQ ID NO: 17 die Aminosäuren 38-48 (SEQ ID NO: 293) sowie die Aminosäuren 129-181 (SEQ ID NO: 294). Alternativ können auch die C-terminalen Aminosäuren 199-334 (SEQ ID NO: 295) bevorzugte Epitope für die Herstellung von Antikörpern für diagnostische oder therapeutische Zwecke sein. Zusätzlich kann das N-Glykosylierungsmotiv an Position 142 ein interessanter Angriffspunkt für therapeutische Antikörper sein.

Beispiel 8: Identifizierung von SEMA5B als diagnostisches und therapeutisches Krebs-

Target

Das Gen Semaphorin 5B (SEMA5B; SEQ ID NO: 21), das das Protein der SEQ ID NO: 22 kodiert, ist auf Chromosom 3 (3q21.1) lokalisiert. SEMA5B ist ein Typ-I-Transmembranprotein und gehört zur Familie der Semaphorine.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer SEMA5B-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 23 und 24) die Menge an genspezifischen Transkripten in gesundem Gewebe und in Karzinomproben (Pool von Proben, die Anzahl ist in der Abb. angegeben) untersucht (Abb. 16). Wir fanden SEMA5B in gesundem Gewebe sehr selektiv auf Testis und Haut beschränkt. Gering oder gar nicht nachweisbar war die SEMA5B-spezifische Expression in allen anderen analysierten gesunden Geweben (Abb. 16). Überraschend fanden wir dagegen in einigen Tumortypen, insbesondere in Nierenkarzinomen und Brusttumoren, eine SEMA5B-spezifische Überexpression (Abb. 17A und B) im Vergleich zu den jeweiligen gesunden Geweben.

Die selektive Überexpression in Tumoren ist therapeutisch nutzbar.

Insbesondere die extrazelluläre Domäne von SEMA5B (As 20-1035; SEQ ID NO: 296) kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden. SEMA5B ist ein Typ-I-Transmembrandomänenprotein (TM As 1035-1057), dessen C-Terminus im Inneren der Zelle lokalisiert ist (As 1058-1151). Zur Herstellung SEMA5B-spezifischer Antikörper wurden die Peptide gemäß SEQ ID NO: 297 und 298 verwendet.

Beispiel 9: Identifizierung von GJB5 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das Protein GJB5 (Nukleinsäuresequenz: SEQ ID NO: 25; Aminosäuresequenz: SEQ ID NO: 26) ist ein Mitglied der Connexin-Familie. Das Gen besteht aus zwei Exons und liegt auf Chromosom 1 (1p35.1). Die abgeleitete Aminosäuresequenz kodiert für ein Protein mit 273

Aminosäuren. Connexine haben eine wichtige Funktion bei Zell-Zell-Kontakten über sogenannte „Gap Junctions“, die dem Austausch von kleinen cytoplasmatischen Molekülen, Ionen und Sekundärtransmittern dienen und somit die Kommunikation zwischen individuellen Zellen ermöglichen. Gap Junctions bestehen aus mehreren

5 Connexinuntereinheiten, die einen Membrankanal ausbilden. Bisher wurden 11 verschiedene Mitglieder der Connexine beschrieben, die alle in einem Gencluster auf Chromosom 1 lokalisiert sind (Richard, G.; *Nature Genet.* 20: 366-369, 1998). GBJ5 hat vier Transmembrandomänen, der N- und C-Terminus des Proteins sind im Innern der Zelle lokalisiert.

10 Erfindungsgemäß wurde nach Etablierung einer GBJ5-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 27, 28) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht (Pool von Proben, die Anzahl ist in der Abb. angegeben). Unsere Untersuchungen zeigen eine differentielle Verteilung der Expression in Normalgeweben. GBJ5 Transkripte fanden wir fast ausschließlich im Ösophagus und in der

15 Haut exprimiert, in allen anderen analysierten Geweben ist eine Transkription sehr schwach oder nicht nachweisbar (Abb. 18). In Ösophagus-, Kolon-, Magen-, und Pankreaskarzinomen konnte eine sehr starke tumorspezifische Überexpression beobachtet werden (Abb.18). Dies konnte durch die Analyse von Einzelproben der vier Karzinome bestätigt werden (Abb.19 A-D). Zusätzlich lässt sich das GBJ5-spezifische Transkript in den etablierten Zelllinien LoVo,

20 MKN45 und NCI-N87 deutlich nachweisen (Abb.19 A-D).

Insbesondere die extrazellulären Domänen von GBJ5 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von therapeutischen Antikörpern genutzt werden. Bezogen auf die SEQ ID NO: 26 sind die Aminosäuren 41-75 (SEQ ID NO: 299) sowie der Bereich zwischen den Aminosäuren 150 und 187 (SEQ ID NO: 300) extrazellulär lokalisiert. Zur Herstellung von

25 GJB5-spezifischen Antikörpern wurden die Peptide gemäß SEQ ID NO: 301 und 302 verwendet.

Beispiel 10: Identifizierung von KLK5 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

30 Das Gen KLK5 (SEQ ID NO: 29) und sein Translationsprodukt (SEQ ID NO: 30) ist ein Mitglied der Kallikrein Familie, einer Gruppe von Serinproteasen mit unterschiedlichsten physiologischen Funktionen. Das Gen liegt auf Chromosom 19 (19q13.3-13.4) und kodiert für eine Serinprotease. KLK5 wird als Proform synthetisiert und im Stratum Corneum durch Proteolyse aktiviert (Brattsand, M et al; *J. Biol. Chem.* 274: 1999). Die aktive Protease (As

67-293) wird sekretiert und ist im Prozess der Hautabschilferung beteiligt. Das Propeptid (As 30-67) verbleibt über die Transmembrandomäne (As 1-29) an der Zelloberfläche gebunden (Ekholm, E et al; *Jour Investigative Dermatol*, 114; 2000).

Erfindungsgemäß wurde nach Etablierung einer KLK5-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 31, 32) die Verteilung von KLK5-spezifischen Transkripten in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht (Abb. 20). In den meisten Normalgeweben ist KLK5 sehr gering bis gar nicht exprimiert, eine moderate Expression von KLK5 fanden wir lediglich in Testis, Ösophagus, Haut und Prostata. Eine signifikante Überexpression von KLK5 im Vergleich zu den entsprechenden normalen Herkunftsgeweben detektierten wir in Ösophaguskarzinomen, Zervix- sowie in HNO-Tumoren (Abb. 20, 21). Eine deutliche schwächere, aber nachweisbare KLK5-spezifische Expression konnte zudem in einigen Tumoren anderer Gewebe nachgewiesen werden (z.B. in Magen- und Pankreaskarzinomen).

Insbesondere die extrazelluläre Domäne von KLK5 kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von therapeutischen Antikörpern genutzt werden (SEQ ID NO: 303). Besonders geeignet ist hierfür der Bereich des Propeptids (Aminosäure 30 bis 67). Zur Herstellung von KLK5-spezifischen Antikörpern wurden das unter SEQ ID NO: 304 aufgeführte Peptid verwendet.

Beispiel 11: Identifizierung von LOC352765 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Der Genlocus LOC352765 ist auf Chromosom 9 (9q34.12) lokalisiert. Das Gen (SEQ ID NO: 33) kodiert das Genprodukt der SEQ ID NO: 34. Das LOC352765-Protein besitzt eine Transmembrandomäne am N-Terminus. Das hypothetische Protein zeigt keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC352765-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 35 und 36) die Menge an genspezifischen Transkripten in gesundem Gewebe und in Karzinomproben (Pool von Proben) untersucht (Abb. 22). LOC352765 ist in gesundem Gewebe sehr selektiv exprimiert, spezifische Transkripte fanden wir lediglich in der Testis, der Haut und der Blase nachweisbar. Dagegen konnte in einigen Tumortypen eine LOC352765-spezifische Überexpression nachgewiesen werden. Insbesondere in Brusttumoren lag die Expression über der des am stärksten exprimierenden Normalgewebes. Auch in Kolon- und Ovarialkarzinomen und in HNO-Tumoren fanden wir LOC352765 deutlich überexprimiert (Abb. 22, 23).

LOC352765 ist aufgrund seiner selektiven Überexpression in Tumoren therapeutisch nutzbar.

Insbesondere die extrazelluläre Domäne von LOC352765 (Aminosäuren 44-211, SEQ ID NO:34) kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern und anderen zielgerichteten Therapieformen genutzt werden. Zur Herstellung von spezifischen Antikörpern wurde die Peptide gemäß SEQ ID NO: 305 und 306 verwendet.

5

Beispiel 12: Identifizierung von SVCT1 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das Gen SVCT1 (SEQ ID NO: 37) ist auf Chromosom 7 (7q33) lokalisiert und kodiert für das Genprodukt der SEQ ID NO: 38. Das SVCT1 Protein hat vier Transmembrandomänen und zeigt keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

10

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer SVCT1-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 39 und 40) die Menge an genspezifischen Transkripten in gesundem Gewebe und in Karzinomproben (Pool von Proben) untersucht (Abb. 24). SVCT1 ist in gesundem Gewebe selektiv auf Niere, Testis, Thymus und Brustdrüse beschränkt. Überraschend konnte dagegen in einigen Tumortypen eine SVCT1-spezifische Überexpression nachgewiesen werden. Insbesondere in Nieren-, Ösophagus- und Pankreaskarzinomen und in HNO-Tumoren ist SVCT1 stark überexprimiert (Abb. 24, 25) und zwar nicht nur im Vergleich zum entsprechenden gesunden Herkunftsgewebe, sondern auch im Bezug auf das am stärksten exprimierende Normalgewebe überhaupt.

15

SVCT1 ist aufgrund seiner selektiven Überexpression in Tumoren therapeutisch nutzbar. Insbesondere die extrazellulären Domänen von SVCT1 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern oder für andere zielgerichtete Therapieformen genutzt werden. Zur Herstellung spezifischer Antikörper wurden die Peptide gemäß SEQ ID NO: 307 und 308 verwendet.

20

Beispiel 13: Identifizierung von LOC199953 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das Gen bzw. Protein des Genlokus LOC199953 (Nukleinsäuresequenz: SEQ ID NO: 41; Aminosäuresequenz: SEQ ID NO: 42) ist auf Chromosom 1 (1q36.22) lokalisiert. Das Protein besitzt mehrere Transmembrandomänen. Alternative offene Leserahmen dieses Genlokus stellen die SEQ ID NO: 271 mit ihrem Genprodukt SEQ ID NO: 272 und die SEQ ID NO: 273 mit dem dazugehörigen Genprodukt SEQ ID NO: 274 dar. Darüber hinaus zeigt das hypothetische Protein keine weiteren Homologien zu bereits bekannten Proteindomänen.

25

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC199953-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 43 und 44) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. LOC199953 ist in gesunden Geweben selektiv exprimiert und in einigen Tumoren überexprimiert. Insbesondere konnte in HNO- und Nierenkarzinomen (Abb. 26) in ca. 50% der Tumorproben eine Überexpression im Vergleich zu Normalgeweben identifiziert werden.

Die extrazellulären Domänen von LOC199953 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

10 **Beispiel 14: Identifizierung von TMEM31 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target**

Das Gen TMEM31 (SEQ ID NO: 45) des Genlokus LOC203562 ist auf Chromosom X (Xq22.2) lokalisiert. Das Gen kodiert für das Protein der SEQ ID NO: 46. Das Protein hat zwei Transmembrandomänen und zeigt sonst keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer TMEM31-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 47 und 48) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. TMEM31 ist in gesunden Geweben sehr selektiv vor allem auf Testis beschränkt (Abb. 27). Überraschenderweise fanden wir auch Expression in einigen Tumortypen, während in den korrespondierenden Normalgeweben keine Expression feststellbar war. Dies sind insbesondere Nieren-, Kolon-, Magen-, Brust-, Leber-, Lungen- und HNO-Karzinome (Abb. 27, 28).

TMEM31 ist somit ein typischer Vertreter der Klasse der sog. Cancer/Testis-Antigene, die in Normalgeweben ausschließlich in den Keimzellen der Testis exprimiert sind. In Tumoren jedoch werden Cancer/Testis-Antigene häufig eingeschaltet, obwohl sie in den zugrunde liegenden somatischen Normalgewebszellen nicht exprimiert werden. Mehrere Mitglieder dieser funktionell und strukturell heterogenen Klasse werden aufgrund ihrer attraktiven selektiven Gewebsverteilung bereits für spezifische immuntherapeutischen Ansätze bei Krebserkrankungen in Phase I/II Studien getestet (z.B. Scanlan MJ, Gure AO, Jungbluth AA, Old LJ, Chen YT. 2002. Immunol Rev. 2002 Oct; 188: 22-32).

Die extrazellulären Domänen von TMEM31 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

Beispiel 15: Identifizierung von FLJ25132 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das Gen/Protein FLJ25132 (Nukleinsäuresequenz: SEQ ID NO: 49; Aminosäuresequenz: SEQ ID NO: 50) ist auf Chromosom 17 (17q25.3) lokalisiert. FLJ25132 besitzt eine Transmembrandomäne, sonst zeigen sich keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen. Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer FLJ25132-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 51 und 52) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. FLJ25132 ist in den von uns untersuchten Karzinomproben im Vergleich zum gesunden Gewebe teilweise überexprimiert (Abb. 29). Insbesondere in Ovarial- und in Prostatakarzinomen konnte eine deutliche Überexpression von FLJ25132 nachgewiesen werden.

Die extrazellulären Domänen von FLJ25132 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

Beispiel 16: Identifizierung von LOC143724, LOC284263, LOC283435 und LOC349260 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Targets

Die Genloci (mit den entsprechend kodierten Genen und Genprodukten) LOC143724, LOC284263, LOC283435 und LOC349260 sind aufgrund ihres ähnlichen Profils zusammengefasst.

Das im Genlokus LOC143724 enthaltene Gen mit der SEQ ID NO: 53 auf Chromosom 11 (11q13.1) kodiert als Genprodukt die SEQ ID NO: 54. Ein alternatives offenes Leseraster dieses Genlokus ist durch die SEQ ID NO: 275 mit ihrem Genprodukt SEQ ID NO: 276 repräsentiert und stellt entweder ein eigenständiges Transkript oder eine Spleissvariante von SEQ ID NO: 53 dar. Für die genspezifische Amplifikation des Gens wurden die Primer gemäß SEQ ID NO: 55 und 56 verwendet.

Das im Genlokus LOC284263 enthaltene Gen mit der SEQ ID NO: 89 auf Chromosom 18 (18q21.1) kodiert das Genprodukt mit der SEQ ID NO: 90. Für die genspezifische Amplifikation des Gens wurden die Primer gemäß SEQ ID NO: 91 und 92 verwendet.

Das im Genlokus LOC283435 enthaltene Gen mit der SEQ ID NO: 117 auf Chromosom 12 (12q24.32) kodiert das Genprodukt mit der SEQ ID NO: 118. Für die genspezifische Amplifikation des Gens wurden die Primer gemäß SEQ ID NO: 119 und 120 verwendet.

Das im Genlokus LOC349260 enthaltene Gen mit der SEQ ID NO: 121 auf Chromosom 9 (9q11.2) kodiert das Genprodukt mit der SEQ ID NO: 122. Für die genspezifische Amplifikation des Gens wurden die Primer gemäß SEQ ID NO: 123 und 124 verwendet.

Alle Proteine besitzen Transmembrandomänen und zeigen zusätzlich keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung von spezifischen quantitativen RT-PCR-Analysen die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. Alle vier Gene lassen sich mit Ausnahme von Testis in keinem der von uns untersuchten gesunden Gewebe nachweisen. Die Gene sind demnach mit hoher Wahrscheinlichkeit keimzellspezifisch. Überraschenderweise findet man aber signifikante Expression in verschiedenen Tumorproben.

Die vier Gene sind somit typische Vertreter der Klasse der sog. Cancer/Testis-Antigene, die in Normalgeweben ausschließlich in den Keimzellen der Testis exprimiert sind. In Tumoren jedoch werden Cancer/Testis-Antigene häufig eingeschaltet, obwohl sie in den zugrunde liegenden somatischen Normalgewebszellen nicht exprimiert werden. Mehrere Mitglieder dieser funktionell und strukturell heterogenen Klasse werden aufgrund ihrer attraktiven selektiven Gewebsverteilung bereits für spezifische immuntherapeutischen Ansätze bei Krebserkrankungen in Phase I/II Studien getestet (z.B. Scanlan MJ, Gure AO, Jungbluth AA, Old LJ, Chen YT. 2002. Immunol Rev. 2002 Oct; 188: 22-32).

Die extrazellulären Domänen der vier Gene können erfindungsgemäß als Zielstrukturen von Antikörpern genutzt werden.

Beispiel 17: Identifizierung der Sequenz gemäß SEQ ID NO: 57 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Die Sequenz gemäß SEQ ID NO: 57 ist von einem Gen auf Chromosom 1 (1p21.3) abgeleitet und kodiert die Proteinsequenz gemäß SEQ ID NO: 58. Ein alternatives Transkript des Genlokus ist durch die SEQ ID NO: 277 mit seinem Genprodukt SEQ ID NO: 278 repräsentiert. Das Transmembranprotein zeigt keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 59 und 60) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. Die SEQ ID NO: 57 ist in den von uns untersuchten gesunden Geweben selektiv exprimiert (Abb. 30). Spezifische Transkripte waren in fast allen analysierten Tumortypen nachweisbar und insbesondere in Leber-, HNO- und Nierentumoren überexprimiert. Dies konnte bei der Analyse einzelner Tumorproben im Vergleich zu gesunden Gewebeproben bestätigt werden (Abb. 31).

Die extrazellulären Domänen der Sequenz gemäß SEQ ID NO: 58 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden, insbesondere die Aminosäuren 20-38 und 90-133 sind extrazellulär lokalisiert.

5 Beispiel 18: Identifizierung von LOC119395 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das im Genlokus LOC119395 auf Chromosom 17 (17q25.3) enthaltene Gen mit der SEQ ID NO: 61 kodiert ein Genprodukt mit der SEQ ID NO: 62. Das Transmembranprotein zeigt keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

10 Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC119395-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 63 und 64) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht (Abb. 32). LOC119395 ist in den von uns untersuchten gesunden Geweben sehr selektiv exprimiert und nur in wenigen Geweben nachweisbar (Abb. 32). Dagegen waren LOC119395-spezifische Transkripte in fast allen
15 analysierten Tumortypen nachweisbar. Insbesondere in Magen-, Ovarial- und Prostatakarzinomen war eine zum Teil deutliche tumorselektive Überexpression von LOC119395 zu beobachten. Dies konnte bei der Analyse einzelner Tumorproben im Vergleich zu gesunden Gewebeproben bestätigt werden (Abb. 33). Im Vergleich zum jeweiligen gesunden Gewebe war eine Überexpression von LOC119395 in
20 Mammakarzinomen und Ösophagustumoren nachzuweisen. Eine tumorselektive Expression konnte in Kolon- und in Magenkarzinomen identifiziert werden (Abb. 33).

Die extrazelluläre Domäne von LOC119395 (Aminosäuren 44-129) kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

25 Beispiel 19: Identifizierung von LOC121838 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das im Genlokus LOC121838 auf Chromosom 13 (13q14.11) lokalisierte Gen mit dem Transkript der SEQ ID NO: 65 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 66. Das Transmembranprotein zeigt keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

30 Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC121838-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 67 und 68) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht (Abb. 34A). LOC121838 ist in den von uns untersuchten gesunden Geweben sehr selektiv exprimiert und nur in wenigen Geweben nachweisbar (Abb. 34A und B). Dagegen waren LOC121838-spezifische

Transkripte in vielen analysierten Tumortypen nachweisbar. Insbesondere in Ovarial- und Ösophaguskarzinomen fanden wir eine deutliche tumorselektive Überexpression von LOC121838.

Die extrazellulären Domänen von LOC121838 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

Beispiel 20: Identifizierung von LOC221103 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das im Genlokus LOC221103 auf Chromosom 11 (11q12.3) lokalisierte Gen mit dem Transkript der SEQ ID NO: 69 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 70. Das Transmembranprotein zeigt keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC221103-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 71 und 72) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. LOC221103 ist in den von uns untersuchten gesunden Geweben lediglich in der Leber exprimiert und ansonsten nicht nachweisbar (Abb. 35). Überraschenderweise sind LOC221103-spezifische Transkripte in Leberkarzinomen überexprimiert (Abb. 36).

Die extrazellulären Domänen von LOC221103 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

Beispiel 21: Identifizierung von LOC338579 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das im Genlokus LOC338579 auf Chromosom 10 (10q11.21) lokalisierte Gen mit dem Transkript der SEQ ID NO: 73 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 74. Das Transmembranprotein zeigt keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC338579-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 75 und 76) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. Expression fanden wir in gesunden Geweben ausschließlich in Testis und schwächer in der Leber und im Thymus. Überraschenderweise fanden wir eine Überexpression von LOC338579 in Kolon- und Leberkarzinomen im Vergleich zum gesunden Gewebe (Abb. 37).

Die extrazellulären Domänen von LOC338579 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

Beispiel 22: Identifizierung von LOC90342 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das im Genlokus LOC90342 auf Chromosom 2 (2q11.2) lokalisierte Gen mit dem Transkript der SEQ ID NO: 77 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 78. Das Transmembranprotein
5 enthält ein in Proteinkinase C und in verschiedenen Phospholipasen konserviertes calciumbindendes Motiv (CalB).

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC90342-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 79 und 80) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht (Abb. 38). LOC90342 fanden wir nur
10 in einer kleinen Anzahl gesunder Geweben, von denen die meisten wenig toxizitätsrelevant sind (Abb. 38). Dagegen fanden wir LOC90342-spezifische Transkripte in einer Vielzahl der analysierten Tumortypen. Insbesondere in Magen-, Leber-, Pankreas-, Prostata-, Ovarial- und Lungenkarzinomen war eine zum Teil deutlich tumorselektive Überexpression von LOC90342 zu beobachten.

15 Das Membranprotein besitzt eine einzige Transmembrandomäne (As 707-726). Die extrazelluläre Domäne von LOC90342 kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von therapeutischen Antikörpern genutzt werden.

Beispiel 23: Identifizierung von LRFN1 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

20 LRFN1 (SEQ ID NO: 81) ist ein Gen, das auf Chromosom 19 (19q13.2) lokalisiert ist. Das Gen kodiert für das Protein der SEQ ID NO: 82. Das Protein enthält eine Transmembrandomäne und zeigt Homologien zur Myb-DNA-Bindungsdomäne und zu einer Immunglobulindomäne vom C2-Typ.

25 Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LRFN1-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 83 und 84) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. LRFN1 ist in den meisten untersuchten Normalgeweben bis auf aktivierte PBMC und Hirn sehr schwach exprimiert. (Abb. 39). Dagegen fanden wir LRFN1-spezifische Transkripte in einigen der analysierten
30 Tumortypen verstärkt nachweisbar. Insbesondere in Magen-, Pankreas-, Ösophagus- und Brustkarzinomen fanden wir eine deutliche tumorselektive Überexpression von LRFN1 im Vergleich zu den dazugehörigen Normalgeweben.

Das Protein enthält eine Transmembrandomäne (As 448-470). Die extrazellulären Domänen von LFRN1 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von therapeutischen Antikörpern genutzt werden.

5 **Beispiel 24: Identifizierung von LOC285916 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target**

Das im Genloкус LOC285916 auf Chromosom 7 (7p22.3) lokalisierte Gen mit dem Transkript der SEQ ID NO: 85 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 86. Das Transmembranprotein zeigt keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

- 10 Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC285916-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 87 und 88) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. LOC285916 ist in den von uns untersuchten gesunden Geweben selektiv in Testis exprimiert, in allen anderen untersuchten Geweben konnten wir keine oder nur geringe Expression nachweisen (Abb. 40A).
- 15 Überraschenderweise fanden wir LOC285916-spezifische Transkripte in allen getesteten Tumortypen. Insbesondere in Brust-, Ösophagus-, Nieren-, HNO- und Lungenkarzinomen war eine deutliche tumorspezifische Überexpression nachweisbar (Abb. 40A und B).
- Die extrazellulären Domänen von LOC285916 (Aminosäuren 42 bis 93) können erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

20

Beispiel 25: Identifizierung von MGC71744 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das Gen MGC71744 mit der SEQ ID NO: 93 auf Chromosom 17 (17p13.2) kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 94. Das Transmembranprotein zeigt keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

- 25 Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer MGC71744-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 95 und 96) die Menge an genspezifischen Transkripten in gesundem Gewebe und in Karzinomproben (Pool von Proben) untersucht (Abb. 41). MGC71744 ist in gesundem Gewebe kaum exprimiert. Geringe Mengen spezifischer
- 30 Transkripte fanden wir lediglich in der Lunge und in der Milz. Gering oder gar nicht nachweisbar war die MGC71744-spezifische Expression in allen anderen analysierten gesunden Geweben (Abb. 41A). Überraschend fanden wir dagegen in einigen Tumortypen, insbesondere in Nierenkarzinomen, eine MGC71744-spezifische Überexpression (Abb. 41 A & B) im Vergleich zu gesundem Gewebe.

Insbesondere die extrazelluläre Domäne von MGC71744 (N-Terminus, As 67-85) kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

Beispiel 26: Identifizierung von LOC342982 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das im Genlokus LOC342982 auf Chromosom 19 (19p13.13) lokalisierte Gen mit dem Transkript der SEQ ID NO: 97 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 98. Das Transmembranprotein zeigt Homologien zur Kohlenhydratbindungsdomäne des C-Typ der Lektine.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC342982-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 99 und 100) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben (Pool von Proben) untersucht. LOC342982-spezifische RNA ist selektiv exprimiert, in vielen analysierten Normalgeweben war nur eine geringe oder keine Expression nachweisbar (Abb. 42). Hingegen zeigten fast alle der getesteten Tumorklassen eine zum Teil tumorspezifische Überexpression. Hauptsächlich Pankreas-, Nieren-, Lungen- und Brustkarzinome zeigen eine sehr starke Expression der LOC342982-spezifischen RNA (Abb. 42).

Insbesondere die extrazelluläre Domäne von LOC342982 (Aminosäuren 178-339) kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von monoklonalen Antikörpern genutzt werden.

Beispiel 27: Identifizierung von LOC343169/OR6F1 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das im Genlokus LOC343169 auf Chromosom 1 (1q44) lokalisierte Gen OR6F1 mit dem Transkript der SEQ ID NO: 101 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 102. OR6F1 hat mehrere Transmembrandomänen und gehört zur Familie der olfaktorischen Rezeptoren und somit zur großen Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC343169/OR6F1-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 103 und 104) die Menge an genspezifischen Transkripten in gesundem Gewebe und in Karzinomproben (Pool von Proben) untersucht (Abb. 43A). LOC343169/OR6F1 ist in gesundem Gewebe sehr selektiv exprimiert, spezifische Transkripte sind vor allem in Testis und Milz nachweisbar. Gering oder gar nicht nachweisbar war die LOC343169/OR6F1-spezifische Expression in allen anderen analysierten gesunden Geweben (Abb. 43A). Überraschend konnte dagegen in einigen Tumortypen eine LOC343169/OR6F1-spezifische Überexpression nachgewiesen werden.

Insbesondere in Brust-, Ovarial-, Nieren-, Prostata-, Pankreas- und Leberkarzinomen zeigt sich eine tumorspezifische Überexpression von LOC343169/OR6F1 (Abb. 43A). Durch Analyse von Einzelproben konnte die Überexpression in Ovarialkarzinomen bestätigt werden. LOC343169/OR6F1 ist ein selektiv exprimiertes Antigen, das offensichtlich in proliferierenden Geweben verstärkt exprimiert wird. Es ist somit eine selektive Überexpression in Tumoren zu beobachten, die therapeutisch nutzbar ist. insbesondere die extrazellulären Domänen können erfindungsgemäß als Zielstrukturen von monoklonalen Antikörpern genutzt werden.

Beispiel 28: Identifizierung von LOC340204 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das im Genlokus LOC340204 auf Chromosom 6 (6p21.31) lokalisierte Gen mit dem Transkript der SEQ ID NO: 105 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 106. Das Protein besitzt eine Transmembrandomäne. Darüber zeigt das Protein eine starke Homologie zu einer „Colipase“ Domäne. Der Colipase wird eine Funktion als Kofaktor für die pankreatische Lipase zugeschrieben. Ein alternatives Transkript des Genlokus ist durch SEQ ID NO: 279 mit ihrem Genprodukt SEQ ID NO: 280 repräsentiert und könnte sowohl ein eigenständiges Transkript als auch eine Spleissvariante der SEQ ID NO: 105 darstellen.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC340204-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 107 und 108) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. LOC340204 ist in gesunden Geweben selektiv exprimiert und in einigen Tumoren stark überexprimiert. Insbesondere in Magen-, Pankreas-, Ovarial-, Lungen- und Ösophaguskarzinomen (Abb. 44) konnte eine deutliche Überexpression in Tumorproben im Vergleich zu verschiedenen Normalgeweben nachgewiesen werden.

Die extrazellulären Domänen von LOC340204 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von monoklonalen Antikörpern genutzt werden.

Beispiel 29: Identifizierung von LOC340067 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das im Genlokus LOC340067 auf Chromosom 5 (5q22.3) lokalisierte Gen mit dem Transkript der SEQ ID NO: 109 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 110. Das Transmembranprotein zeigt keine Homologien zu anderen Proteindomänen.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer für die LOC340067-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 111 und 112) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. LOC340067 ist in gesunden Geweben selektiv exprimiert und in einigen Tumoren stark überexprimiert (Abb. 5 45). Insbesondere in Pankreas-, Mamma-, Leber-, Ovarial-, Lungen- und Nierenkarzinomen konnte eine deutliche Überexpression in Tumorproben im Vergleich zu verschiedenen gesunden Geweben nachgewiesen werden.

Die extrazelluläre Domäne von LOC340067 kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von monoklonalen Antikörpern genutzt werden.

10

Beispiel 30: Identifizierung von LOC342780 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das im Genlokus LOC342780 auf Chromosom 18 (18q21.32) lokalisierte Gen mit dem Transkript der SEQ ID NO: 309 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 310. Das 15 Transmembranprotein enthält eine Acyltransferase-Domäne, die in vielen bisher nicht weiter charakterisierten Proteinen aus *C. elegans* vorkommt.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC342780-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 311 und 312) die Menge an genspezifischen Transkripten in gesundem Gewebe und in Karzinomproben (Pool von Proben, die Anzahl ist in der Abb. 20 angegeben) untersucht. LOC342780 ist in gesundem Gewebe sehr selektiv exprimiert, spezifische Transkripte sind vor allem in Prostata, Magen, Testis, Lunge und der Brustdrüse, nachweisbar (Abb. 46). Überraschend konnte dagegen in allen analysierten Tumorarten eine LOC342780-spezifische Expression nachgewiesen werden. Insbesondere in Brust-, Ovarial-, Nieren- und Leberkarzinomen zeigt sich eine tumorspezifische Überexpression von 25 LOC342780 (Abb. 46).

LOC342780 ist ein selektiv exprimiertes Antigen das offensichtlich in proliferierenden Geweben verstärkt exprimiert wird. Es ist somit eine selektive Überexpression in Tumoren zu beobachten, die therapeutisch nutzbar ist. Die extrazellulär lokalisierten Aminosäuren 76-89, 316-345, 399-493 sowie 650-665 (bezogen auf SEQ ID NO: 310) können erfindungsgemäß 30 als Zielstrukturen von monoklonalen Antikörpern genutzt werden.

Beispiel 31: Identifizierung von LOC339511 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Die Sequenz gemäß SEQ ID NO: 113 ist von einem Gen abgeleitet, das auf Chromosom 1 (1q23.1) lokalisiert ist. Das Gen kodiert das Protein der SEQ ID NO: 114. Das Transmembranprotein zeigt Homologien zur Gruppe der olfaktorischen 7-Transmembranrezeptoren.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer für LOC339511-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 115 und 116) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. LOC339511 ist in gesunden Geweben selektiv in der Leber exprimiert (Abb. 47A). In den Karzinomproben konnten LOC339511-spezifische Transkripte in Lebertumoren identifiziert werden, außerdem war eine schwache Expression in Kolon-, Mamma- und Lungenkarzinomen nachweisbar. Beim Vergleich der leberspezifischen Expression in Tumor und in gesundem Gewebe konnte in einigen Tumorproben eine erhöhte Expression nachgewiesen werden (Abb. 47B).

Die extrazellulären Domänen der SEQ ID NO: 113 können erfindungsgemäß als Zielstrukturen von monoklonalen Antikörpern genutzt werden. Insbesondere die extrazellulär lokalisierten Aminosäurereste 1-23, 82-100, 167-175 und 226-236 eignen sich daher besonders zur Herstellung von monoklonalen Antikörpern.

Beispiel 32: Identifizierung von C14orf37 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

C14orf37 (SEQ ID NO: 125) ist ein auf Chromosom 14 (14q22.3) lokalisiertes Gen, das das Genprodukt mit der SEQ ID NO: 126 kodiert. Das Transmembranprotein zeigt keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer für die C14orf37-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 127 und 128) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. C14orf37 ist in verschiedenen gesunden Geweben und am stärksten in der Testis exprimiert (Abb. 48). Insbesondere in Nierenkarzinomen konnte eine deutliche Überexpression im Vergleich zu verschiedenen gesunden Geweben nachgewiesen werden.

Die extrazelluläre Domäne der SEQ ID NO: 126 kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von monoklonalen Antikörpern genutzt werden.

Beispiel 33: Identifizierung von ATP1A4 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das Gen ATP1A4 (SEQ ID NO: 129) ist auf Chromosom 1 (1q21-23) lokalisiert. Das Gen kodiert für ein Protein mit der SEQ ID NO: 130. ATP1A4 ist ein integrales Transmembranprotein mit acht Transmembrandomänen, das in der Plasmamembran lokalisiert ist. ATP1A4 ist Teil eines Proteinkomplexes, wobei der katalytische Teil der Natrium/Kalium ATPase N-terminal gelegen ist (Woo et al. J. 2000. Biol Chem. 275, 20693-99). ATP1A4 zeigt starke Homologien zu zahlreichen anderen Vertretern der Kation-ATPase Familie.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer ATP1A4-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 131 und 132) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. ATP1A4 ist in gesunden Geweben selektiv vor allem in der Testis exprimiert (Abb. 49). In einigen Tumorproben konnte eine im Vergleich zum jeweiligen gesunden Gewebe starke Überexpression von ATP1A4 nachgewiesen werden. Insbesondere in Pankreas-, Brust-, Leber- und Nierenkarzinomen (Abb. 49) konnte eine deutliche Überexpression in Tumorproben im Vergleich zu gesunden Geweben nachgewiesen werden, insgesamt sehr hoch war die Expression in Pankreas- und Brustkarzinomen.

Die extrazellulären Domänen von ATP1A4 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von monoklonalen Antikörpern genutzt werden. Die folgenden Aminosäurereste in Bezug auf die SEQ ID NO: 130 sind extrazellulär lokalisiert: Aminosäurereste 129-137, 321-329, 816-857, und 977-990.

Beispiel 34: Identifizierung der SEQ ID NO: 133 bis 264 als diagnostische und therapeutische Krebs-Targets

Bei den Sequenzen gemäß SEQ ID NO: 133-266 handelt es sich um 33 Gene (Nukleinsäuresequenz, Aminosäuresequenz), zusammen mit den jeweiligen PCR-Primern für spezifische RT-PCR-Reaktionen. Alle Proteine verfügen über eine oder mehrere Transmembrandomänen, über Homologien zu Proteindomänen ist wenig bekannt.

Erfindungsgemäß wurden für diese Gene in spezifischen quantitativen RT-PCR-Reaktionen die Menge der jeweiligen genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. Für alle Gene konnte in Tumorproben eine im Vergleich zum jeweiligen gesunden Gewebe zum Teil starke Überexpression nachgewiesen werden.

Alle Gene dieser Gruppe sind therapeutisch und diagnostisch nutzbar. Die extrazellulären Domänen können dabei erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein Mittel, das die Expression oder Aktivität eines Tumor-assoziierten Antigens hemmt, wobei das Tumor-assoziierte Antigen
5 eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149,
10 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

15 (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein Mittel mit tumorhemmender
20 Aktivität, das selektiv ist für Zellen, die eine Expression oder abnormale Expression eines tumorassoziierten Antigens aufweisen, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt
25 ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,

30 (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 2, wobei das Mittel die Induktion des Zelltods, die Reduktion des Zellwachstums, eine Schädigung der Zellmembran oder eine Sekretion von Zytokinen bewirkt.

5

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Mittel eine Antisense-Nukleinsäure ist, die selektiv mit der Nukleinsäure hybridisiert, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert.

10 5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Mittel ein Antikörper ist, der selektiv an das Tumor-assoziierte Antigen bindet.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 2, wobei das Mittel ein komplementaktivierender Antikörper ist, der selektiv an das Tumor-assoziierte Antigen
15 bindet.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein Mittel, das bei einer Verabreichung selektiv die Menge an Komplexen zwischen einem HLA-Molekül und einem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon erhöht, wobei das Tumor-assoziierte
20 Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149,
25 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

30 (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7, wobei das Mittel einen oder mehrere Bestandteile umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt sind bestehend aus:

- (i) dem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon,
- (ii) einer Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon kodiert,
- 5 (iii) einer Wirtszelle, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimiert, und
- (iv) isolierten Komplexen zwischen dem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem HLA-Molekül.

10 9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, 2 oder 7, wobei das Mittel mehrere Mittel umfasst, die jeweils selektiv die Expression oder Aktivität verschiedener Tumor-assoziiierter Antigene hemmen, jeweils selektiv für Zellen sind, die verschiedene Tumor-assoziierte Antigene exprimieren oder die Menge an Komplexen zwischen HLA-Molekülen und verschiedenen Tumor-assoziierten Antigenen oder Teilen davon erhöhen, 15 wobei mindestens eines der Tumor-assoziierten Antigene eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 20 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

25 (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend einen oder mehrer Bestandteile, die 30 aus der Gruppe ausgewählt sind bestehend aus:

- (i) einem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon,
- (ii) einer Nukleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon kodiert,
- (iii) einem Antikörper, der an ein Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon bindet,

(iv) einer Antisense-Nukleinsäure, die spezifisch mit einer Nukleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodiert, hybridisiert,

(v) einer Wirtszelle, die ein Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon exprimiert, und

(vi) isolierten Komplexen zwischen einem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon

5 und einem HLA-Molekül,

wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65,

10 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) 15 hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

20 11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8 oder 10, wobei die Nukleinsäure unter (ii) in einem Expressionsvektor vorliegt.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8 oder 10, wobei die Nukleinsäure unter (ii) funktionell mit einem Promotor verbunden ist.

25

13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8 oder 10, wobei die Wirtszelle das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon sekretiert.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8 oder 10, wobei die Wirtszelle 30 zusätzlich ein HLA-Molekül exprimiert, das an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon bindet.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 14, wobei die Wirtszelle das HLA-Molekül und/oder das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon rekombinant exprimiert.
- 5 16. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 14, wobei die Wirtszelle das HLA-Molekül endogen exprimiert.
17. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8, 10, 14 oder 16, wobei die Wirtszelle eine Antigen-präsentierende Zelle ist.
- 10 18. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 17, wobei die Antigen-präsentierende Zelle eine dendritische Zelle, ein Monozyt oder Makrophage ist.
19. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8, 10 und 13-18, wobei die Wirtszelle nicht-proliferativ ist.
- 15 20. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5 oder 10, wobei der Antikörper ein monoklonaler Antikörper ist.
- 20 21. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5 oder 10, wobei der Antikörper ein chimärer oder humanisierter Antikörper ist.
22. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5 oder 10, wobei der Antikörper ein Fragment eines natürlichen Antikörpers ist.
- 25 23. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5 oder 10, wobei der Antikörper mit einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel gekoppelt ist.
24. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 4 oder 10, wobei die Antisense-Nukleinsäure eine Sequenz von 6-50 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, umfasst.
- 30 25. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8 und 10-13, wobei das durch die pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellte Tumor-assoziierte Antigen

oder der Teil davon an MHC-Moleküle auf der Oberfläche von Zellen bindet, die eine abnormale Menge des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon exprimieren.

26. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 25, wobei die Bindung eine
5 cytolytische Reaktion hervorruft und/ oder eine Zytokinausschüttung induziert
27. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1-26, ferner umfassend einen pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder ein Adjuvans.
- 10 28. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 27, wobei das Adjuvans Saponin, GM-CSF, ein CpG-Oligonukleotid, Zytokin oder Chemokin ist.
29. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1-28, die zur Behandlung einer Erkrankung eingesetzt werden kann, die sich durch die Expression oder
15 abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet.
30. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 29, wobei die Erkrankung Krebs ist.
- 20 31. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 29, wobei die Erkrankung ein Colon-, Rektal-, Nieren-, Brust-, Prostata-, Gebärmutter-, Ovarial-, Endometrial-, Speiseröhren-, Blut-, Leber-, Pankreas-, Haut-, Gehirn- oder Lungenkrebs, ein Lymphom oder Neuroblastom, ein Lungen-, Brust-, Prostata-, Colontumor, Nierenzell-, Zervix-, Colon- oder Mammakarzinom oder Metastasen der vorstehenden Krebsarten oder Tumore ist.
- 25 32. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1-31, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Aminosäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150,
30 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon.

33. Verfahren zur Diagnose einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend

(i) den Nachweis einer Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon, und/oder

5 (ii) den Nachweis des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon, und/oder

(iii) den Nachweis eines Antikörpers gegen das Tumor-assoziierte Antigen oder eines Teils davon und/oder

(iv) den Nachweis von cytotoxischen oder Helfer-T-Lymphozyten, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon spezifisch sind, in einer aus einem Patienten

10 isolierten biologischen Probe, wobei

das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65,

15 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149,

153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223,

227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des

Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a)

20 hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist,

und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

25 34. Verfahren nach Anspruch 33, wobei der Nachweis

(i) die Kontaktierung der biologischen Probe mit einem Mittel, das spezifisch an die Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder den Teil davon, an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon, an den Antikörper oder an die cytotoxischen oder Helfer-T-Lymphozyten bindet, und

30 (ii) den Nachweis der Komplexbildung zwischen dem Mittel und der Nukleinsäure oder dem Teil davon, dem Tumor-assoziierten Antigen oder dem Teil davon, dem Antikörper oder den cytotoxischen oder Helfer-T-Lymphozyten umfasst.

35. Verfahren nach Anspruch 33 oder 34, wobei der Nachweis mit dem Nachweis in einer vergleichbaren normalen biologischen Probe verglichen wird.

5 36. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-35, wobei sich die Erkrankung durch die Expression oder abnormale Expression mehrerer verschiedener Tumor-assoziierten Antigene auszeichnet und der Nachweis einen Nachweis mehrerer Nukleinsäuren, die für die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene kodieren, oder von Teilen davon, den Nachweis der mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder von Teilen davon, den Nachweis mehrerer Antikörper, die an die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten
10 Antigene oder an Teile davon binden, oder den Nachweis mehrerer cytotoxischer oder Helfer-T-Lymphozyten, die für die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene spezifisch sind, umfasst.

15 37. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-36, wobei der Nachweis der Nukleinsäure oder des Teils davon mit einer Polynukleotid-Sonde erfolgt, die spezifisch mit der Nukleinsäure oder dem Teil davon hybridisiert.

20 38. Verfahren nach Anspruch 37, wobei die Polynukleotid-Sonde eine Sequenz von 6-50 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, umfasst.

25 39. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-36, wobei der Nachweis der Nukleinsäure oder des Teils davon durch selektive Amplifikation der Nukleinsäure oder des Teils davon erfolgt.

40. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-36, wobei das nachzuweisende Tumor-assoziierte Antigen oder der Teil davon in einem Komplex mit einem MHC-Molekül vorliegt.

30 41. Verfahren nach Anspruch 40, wobei das MHC-Molekül ein HLA-Molekül ist.

42. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-36 und 40-41, wobei der Nachweis des Tumor-assoziierten Antigens oder des Teils davon mit einem Antikörper erfolgt, der spezifisch an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon bindet.

43. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-36, wobei der Nachweis des Antikörpers mit einem Protein oder Peptid erfolgt, das spezifisch an den Antikörper bindet.

44. Verfahren zur Bestimmung der Regression, des Verlaufs oder des Ausbruchs einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assozierten Antigens auszeichnet, umfassend die Überwachung einer Probe aus einem Patienten, der die Erkrankung aufweist oder in Verdacht steht, an der Erkrankung zu erkranken, in Bezug auf einen oder mehrere Parameter, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

- 10 (i) der Menge der Nukleinsäure, die für das Tumor-assozierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon,
- (ii) der Menge des Tumor-assozierten Antigens oder eines Teils davon,
- (iii) der Menge an Antikörpern, die an das Tumor-assozierte Antigen oder einen Teil davon binden, und
- 15 (iv) der Menge an cytolytischen oder Zytokin-ausschüttenden T-Zellen, die für einen Komplex zwischen dem Tumor-assozierten Antigen oder einem Teil davon und einem MHC-Molekül spezifisch sind, wobei das Tumor-assozierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:
 - 20 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,
 - 25 (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
 - (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und
 - (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

30

45. Verfahren nach Anspruch 44, wobei das Verfahren die Bestimmung des oder der Parameter zu einem ersten Zeitpunkt in einer ersten Probe und zu einem zweiten Zeitpunkt in einer weiteren Probe umfasst und durch einen Vergleich der beiden Proben der Verlauf der Erkrankung ermittelt wird.

46. Verfahren nach Anspruch 44 oder 45, wobei die Erkrankung sich durch die Expression oder abnormale Expression mehrerer verschiedener Tumor-assoziiierter Antigene auszeichnet und die Überwachung eine Überwachung
- 5 (i) der Menge mehrerer Nukleinsäuren, die für die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene kodieren, oder von Teilen davon,
- (ii) der Menge der mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder von Teilen davon,
- (iii) der Menge mehrerer Antikörper, die an die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten
- 10 Antigene oder an Teile davon binden, und/oder
- (iv) der Menge mehrerer cytolytischer oder Zytokine-ausschüttender T-Zellen, die für Komplexe zwischen den mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigenen oder von Teilen davon und MHC-Molekülen spezifisch sind, umfasst.
- 15 47. Verfahren nach einem der Ansprüche 44-46, wobei die Überwachung der Menge der Nukleinsäure oder des Teils davon mit einer Polynukleotid-Sonde erfolgt, die spezifisch mit der Nukleinsäure oder dem Teil davon hybridisiert.
48. Verfahren nach Anspruch 47, wobei die Polynukleotid-Sonde eine Sequenz von 6-50
- 20 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, umfasst.
49. Verfahren nach einem der Ansprüche 44-46, wobei die Überwachung der Menge der Nukleinsäure oder des Teils davon durch selektive Amplifikation der Nukleinsäure oder des
- 25 Teils davon erfolgt.
50. Verfahren nach einem der Ansprüche 44-46, wobei die Überwachung der Menge des Tumor-assoziierten Antigens oder des Teils davon mit einem Antikörper erfolgt, der spezifisch an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon bindet.
- 30 51. Verfahren nach einem der Ansprüche 44-46, wobei die Überwachung der Menge an Antikörpern mit einem Protein oder Peptid erfolgt, das spezifisch an den Antikörper bindet.

52. Verfahren nach einem der Ansprüche 44-46, wobei die Überwachung der Menge an cytolytischen oder Zytokin-ausschüttenden T-Zellen mit einer Zelle erfolgt, die den Komplex zwischen dem Tumor-assoziierten Antigen oder dem Teil davon und einem MHC-Molekül präsentiert.

5

53. Verfahren nach einem der Ansprüche 37-38, 42-43, 47-48 und 50-52, wobei die Polynukleotid-Sonde, der Antikörper, das Protein oder Peptid oder die Zelle nachweisbar markiert sind.

10 54. Verfahren nach Anspruch 53, wobei der nachweisbare Marker ein radioaktiver Marker oder ein Enzymmarker ist.

55. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-54, wobei die Probe Körperflüssigkeit und/oder Körpergewebe umfasst.

15

56. Verfahren zur Behandlung einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend die Verabreichung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1-32, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure

20 kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223,

25 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist,

30 und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

57. Verfahren zur Behandlung, Diagnose oder Überwachung einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens

auszeichnet, umfassend die Verabreichung eines Antikörpers, der an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon bindet und mit einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel gekoppelt ist, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:

- 5 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des
- 10 Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,
- (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
- (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und
- 15 (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

58. Verfahren nach Anspruch 42, 50 oder 57, wobei der Antikörper ein monoklonaler Antikörper ist.

20 59. Verfahren nach Anspruch 42, 50 oder 57, wobei der Antikörper ein chimärer oder humanisierter Antikörper ist.

60. Verfahren nach Anspruch 42, 50 oder 57, wobei der Antikörper ein Fragment eines natürlichen Antikörpers ist.

25

61. Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend:

- (i) die Entfernung einer Probe mit immunreaktiver Zellen aus dem Patienten,
- 30 (ii) die Kontaktierung der Probe mit einer Wirtszelle, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimiert, unter Bedingungen, die eine Produktion cytotytischer oder Zytokine-ausschüttender T-Zellen gegen das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon begünstigen, und

(iii) das Einbringen der cytolytischen oder Zytokine-ausschüttenden T-Zellen in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist, Zellen zu lysieren, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimieren, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:

- 5 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des
- 10 Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,
- (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
- (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und
- 15 (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

62. Verfahren nach Anspruch 61, wobei die Wirtszelle ein HLA-Molekül rekombinant exprimiert, das an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon bindet.

- 20 63. Verfahren nach Anspruch 62, wobei die Wirtszelle ein HLA-Molekül endogen exprimiert, das an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon bindet.

64. Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet,

25 umfassend:

- (i) die Identifizierung einer Nukleinsäure, die von Zellen exprimiert wird, die mit der Erkrankung assoziiert sind, wobei die Nukleinsäure aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:
- (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt
- 30 ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und

- 5 (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist,
(ii) die Transfektion einer Wirtszelle mit der Nukleinsäure oder einem Teil davon,
(iii) die Kultivierung der transfizierten Wirtszelle für eine Expression der Nukleinsäure, und
(iv) das Einbringen der Wirtszellen oder eines Extrakts davon in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist, die Immunreaktion gegen die Zellen des Patienten, die mit der
10 Erkrankung assoziiert sind, zu erhöhen.

65. Verfahren nach Anspruch 64, ferner umfassend die Identifizierung eines MHC-Moleküls, das das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon präsentiert, wobei die Wirtszelle das identifizierte MHC-Molekül exprimiert und das Tumor-assoziierte Antigen
15 oder einen Teil davon präsentiert.

66. Verfahren nach Anspruch 64 oder 65, wobei die Immunreaktion eine B-Zellen-Reaktion oder eine T-Zellen-Reaktion umfasst.

20 67. Verfahren nach Anspruch 66, wobei die Immunreaktion eine T-Zellen-Reaktion ist, umfassend die Produktion cytolytischer oder Zytokine-ausschüttender T-Zellen, die spezifisch für die Wirtszellen sind, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon präsentieren oder spezifisch für Zellen des Patienten sind, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimieren.

25

68. Verfahren nach einem der Ansprüche 61-67, wobei die Wirtszellen nicht-proliferativ sind.

69. Verfahren zur Behandlung einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder
30 abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend:

- (i) die Identifikation von Zellen aus dem Patienten, die abnormale Mengen des Tumor-assoziierten Antigens exprimieren,
(ii) die Isolierung einer Probe der Zellen,
(iii) die Kultivierung der Zellen, und

(iv) das Einbringen der Zellen in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist, eine Immunreaktion gegen die Zellen auszulösen, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:

- 5 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des
- 10 Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,
- (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
- (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und
- 15 (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

70. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-69, wobei die Erkrankung Krebs ist.

71. Verfahren zur Hemmung der Entwicklung von Krebs bei einem Patienten, umfassend

20 die Verabreichung einer wirksamen Menge einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1-32.

72. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-71, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Aminosäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID

25 NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon.

30

73. Nukleinsäure, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:

- (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149,

153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

74. Nukleinsäure, die für ein Protein oder Polypeptid kodiert, das eine Aminosäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon.

75. Rekombinantes DNA- oder RNA-Molekül, das eine Nukleinsäure nach Anspruch 73 oder 74 umfasst.

76. Rekombinantes DNA-Molekül nach Anspruch 75, wobei das rekombinante DNA-Molekül ein Vektor ist.

77. Rekombinantes DNA-Molekül nach Anspruch 76, wobei der Vektor ein viraler Vektor oder ein Bakteriophage ist.

78. Rekombinantes DNA-Molekül nach einem der Ansprüche 75-77, das ferner Expressionskontrollsequenzen umfasst, die die Expression der Nukleinsäure steuern.

79. Rekombinantes DNA-Molekül nach Anspruch 78, wobei die Expressionskontrollsequenzen homo- oder heterolog zu der Nukleinsäure sind.

80. Wirtszelle, die eine Nukleinsäure nach Anspruch 73 oder 74 oder ein rekombinantes DNA-Molekül nach einem der Ansprüche 75-79 umfasst.

81. Wirtszelle nach Anspruch 80, die ferner eine Nukleinsäure umfasst, die für ein HLA-Molekül kodiert.

5 82. Protein oder Polypeptid, das von einer Nukleinsäure nach Anspruch 73 kodiert wird.

83. Protein oder Polypeptid, das eine Aminosäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 10 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon.

84. Immunogenes Fragment des Proteins oder Polypeptids nach Anspruch 82 oder 83.

15 85. Fragment des Proteins oder Polypeptids nach Anspruch 82 oder 83, das an einen menschlichen HLA-Rezeptor oder menschlichen Antikörper bindet.

86. Mittel, das spezifisch an ein Protein oder Polypeptid oder an einen Teil davon bindet, 20 wobei das Protein oder Polypeptid von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 25 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

30 (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

87. Mittel nach Anspruch 86, wobei das Protein oder Polypeptid eine Aminosäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon.
88. Mittel nach Anspruch 86 oder 87, wobei das Mittel ein Antikörper ist.
89. Mittel nach Anspruch 88, wobei der Antikörper ein monoklonaler, chimärer oder humanisierter Antikörper oder ein Fragment eines Antikörpers ist.
90. Antikörper, der selektiv an einen Komplex aus:
- (i) einem Protein oder Polypeptid oder einem Teil davon und
- (ii) einem MHC-Molekül bindet, an das das Protein oder Polypeptid oder der Teil davon bindet, wobei der Antikörper nicht alleine an (i) oder (ii) bindet und das Protein oder Polypeptid von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:
- (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,
- (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
- (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und
- (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.
91. Antikörper nach Anspruch 90, wobei das Protein oder Polypeptid eine Aminosäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98,

102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon.

5

92. Antikörper nach Anspruch 90 oder 91, wobei der Antikörper ein monoklonaler, chimärer oder humanisierter Antikörper oder ein Fragment eines Antikörpers ist.

10 93. Konjugat zwischen einem Mittel nach einem der Ansprüche 86-89 oder einem Antikörper nach einem der Ansprüche 90-92 und einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel.

94. Konjugat nach Anspruch 93, wobei das therapeutische oder diagnostische Mittel ein Toxin ist.

15

95. Kit zum Nachweis der Expression oder abnormalen Expression eines Tumor-assoziierten Antigens, umfassend Mittel zum Nachweis

(i) der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon,

(ii) des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon,

20 (iii) von Antikörpern, die an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon binden, und/oder

(iv) von T-Zellen, die für einen Komplex zwischen dem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem MHC-Molekül spezifisch sind, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe
25 ausgewählt ist bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223,
30 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

5 96. Kit nach Anspruch 95, wobei die Mittel zum Nachweis der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon Nukleinsäuremoleküle für die selektive Amplifikation der Nukleinsäure sind.

10 97. Kit nach Anspruch 96, wobei die Nukleinsäuremoleküle für die selektive Amplifikation der Nukleinsäure eine Sequenz von 6-50 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, umfassen.

15 98. Rekombinantes DNA-Molekül, umfassend eine Promotorregion, die von einer Nukleinsäure abgeleitet ist, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls.

20 99. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein Mittel, das die Expression oder Aktivität der Tumorantigene gemäß SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 25 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls hemmt.

30 100. Antikörper, der an die extrazellulären Bereiche von Proteinen umfassend eine Sequenz gemäß SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls bindet.

101. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 99, wobei das Mittel eine Antisense-Nukleinsäure ist, die selektiv mit der Nukleinsäure hybridisiert, die für die Tumorantigene kodiert.

5 102. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 101, wobei die Antisense-Nukleinsäure eine Sequenz von 6-50 zusammenhängenden Nukleotiden aus den Nukleinsäuren, die für die Tumorantigene kodieren, umfasst.

10 103. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 99, wobei das Mittel RNA Interferenz (RNAi) ist.

104. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 103, wobei die RNAi eine sog. short hairpin Struktur (shRNA) enthält.

15 105. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 104, wobei shRNA durch Transkription nach Transfektion mit Expressionsvektoren entstehen.

106. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 104, wobei shRNA durch Transkription von Retroviren entsteht

20

107. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 104, wobei shRNA durch lentivirale Systeme vermittelt wird.

25 108. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 99, wobei das Mittel ein kleines chemisches Molekül ist.

109. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 108, wobei die kleinen chemischen Moleküle an die Tumorantigene binden

30 110. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 109, wobei die kleinen chemischen Moleküle an die extrazellulären Bereiche von Proteinen umfassend eine Sequenz gemäß SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240,

244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls binden.

111. Verfahren zur Behandlung Diagnose oder Überwachung eines metastasierenden Tumors, der sich durch die Expression oder abnormaler Expression mindestens eines Tumorantigenes auszeichnet, umfassend die Verabreichung eines Antikörpers, der an mindestens eines der Tumorantigene oder einen Teil davon bindet und mit einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel gekoppelt ist, wobei das mindestens eine Tumorantigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

112. Verfahren nach Anspruch 111, wobei der Antikörper ein monoklonaler Antikörper ist.

113. Verfahren nach Anspruch 111, wobei der Antikörper ein chimärer oder humanisierter Antikörper ist.

114. Verfahren nach Anspruch 111, wobei der Antikörper ein Fragment eines natürlichen Antikörpers ist.

Abb. 1

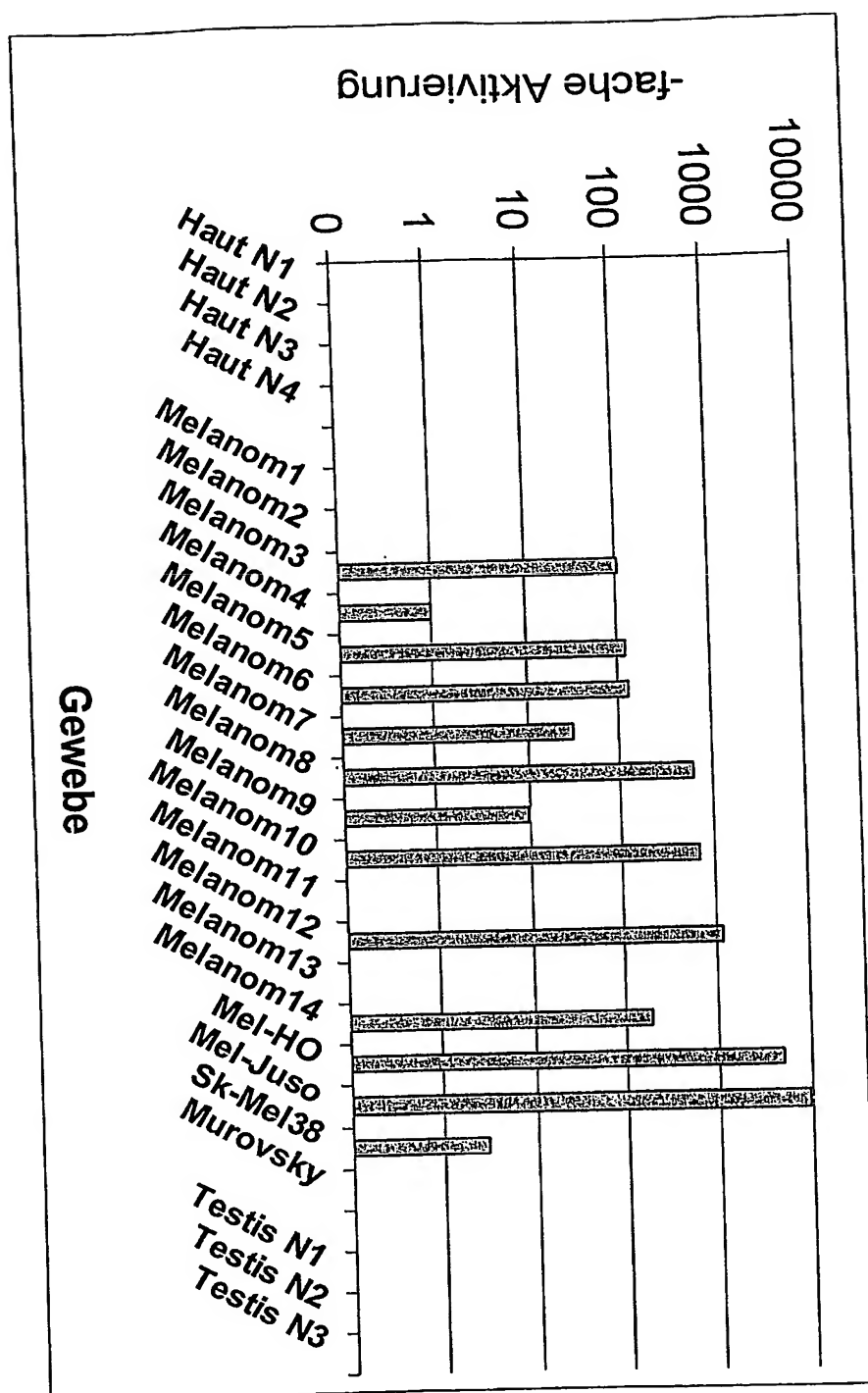


Abb. 2

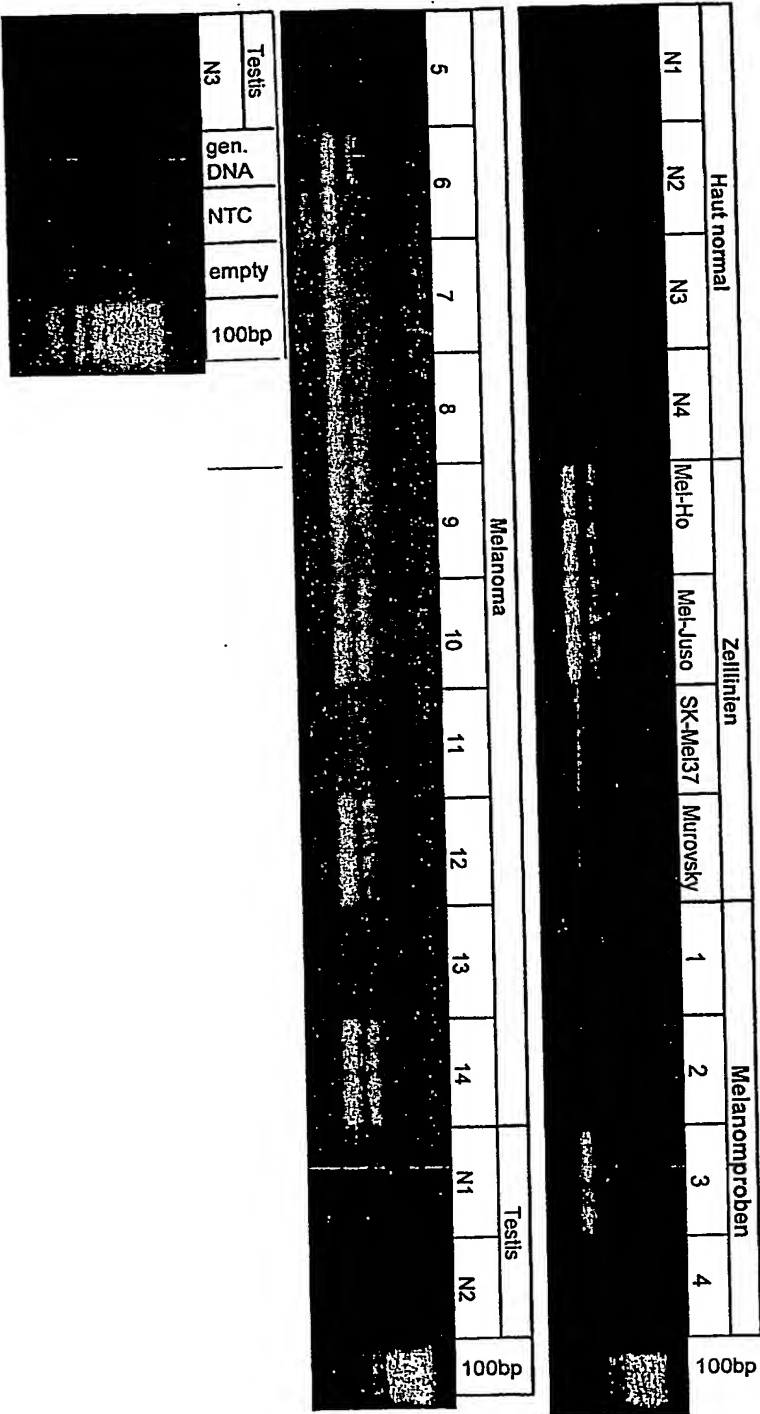


Abb. 3

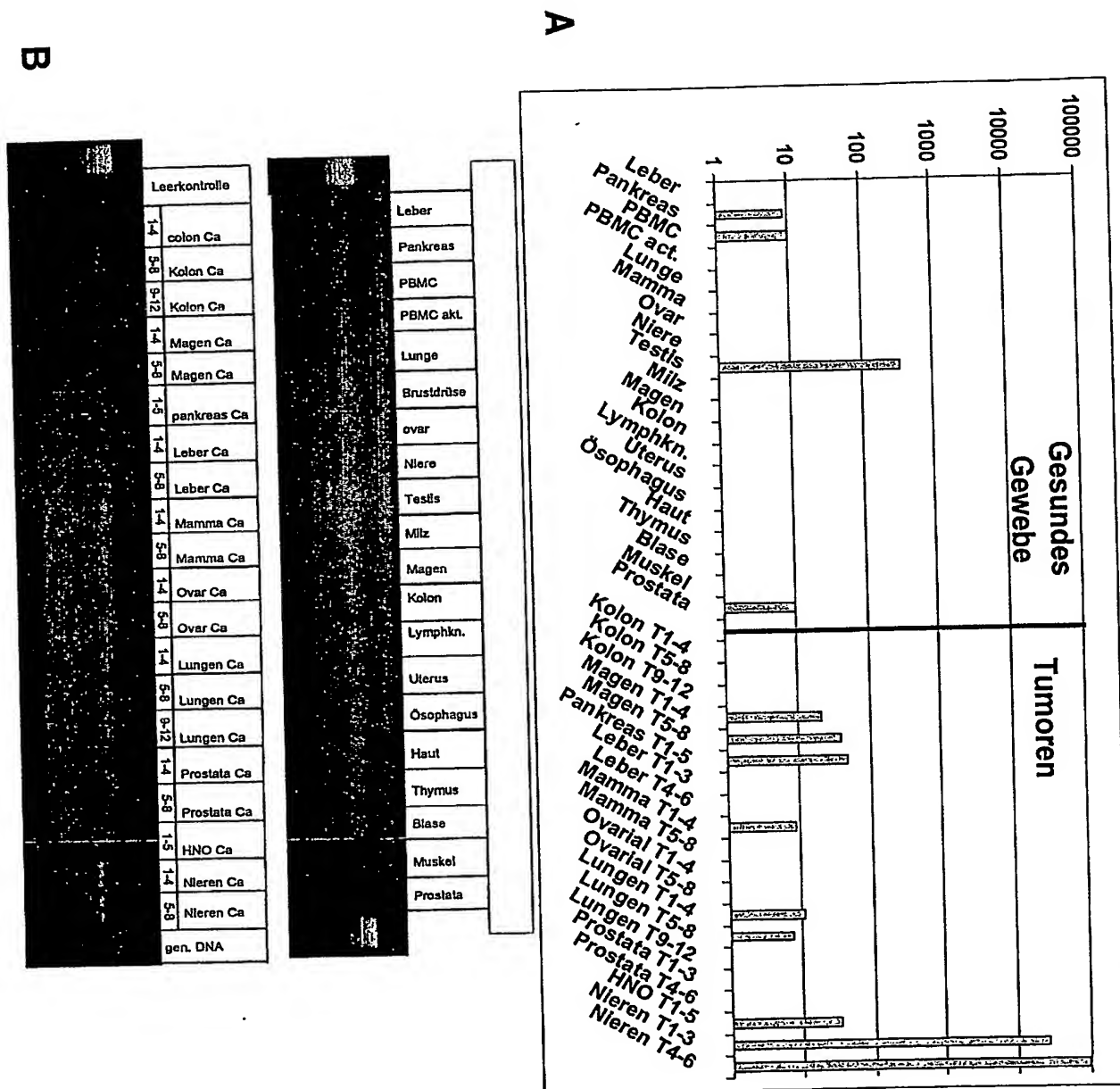


Abb. 4

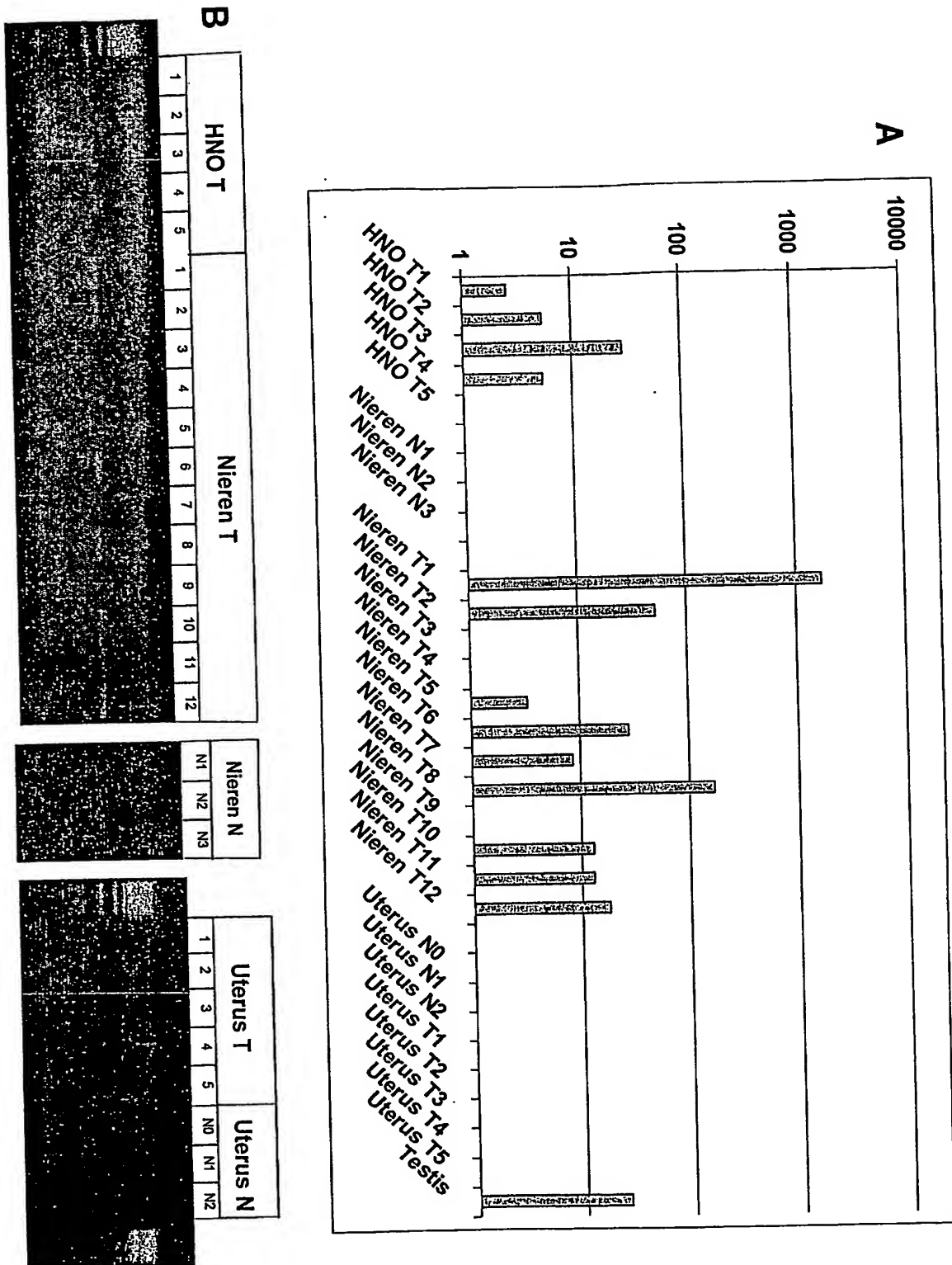


Abb. 5

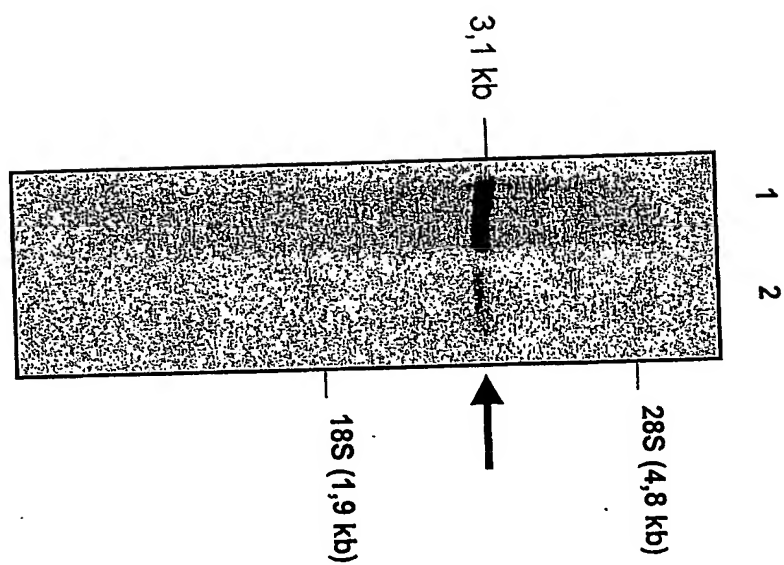
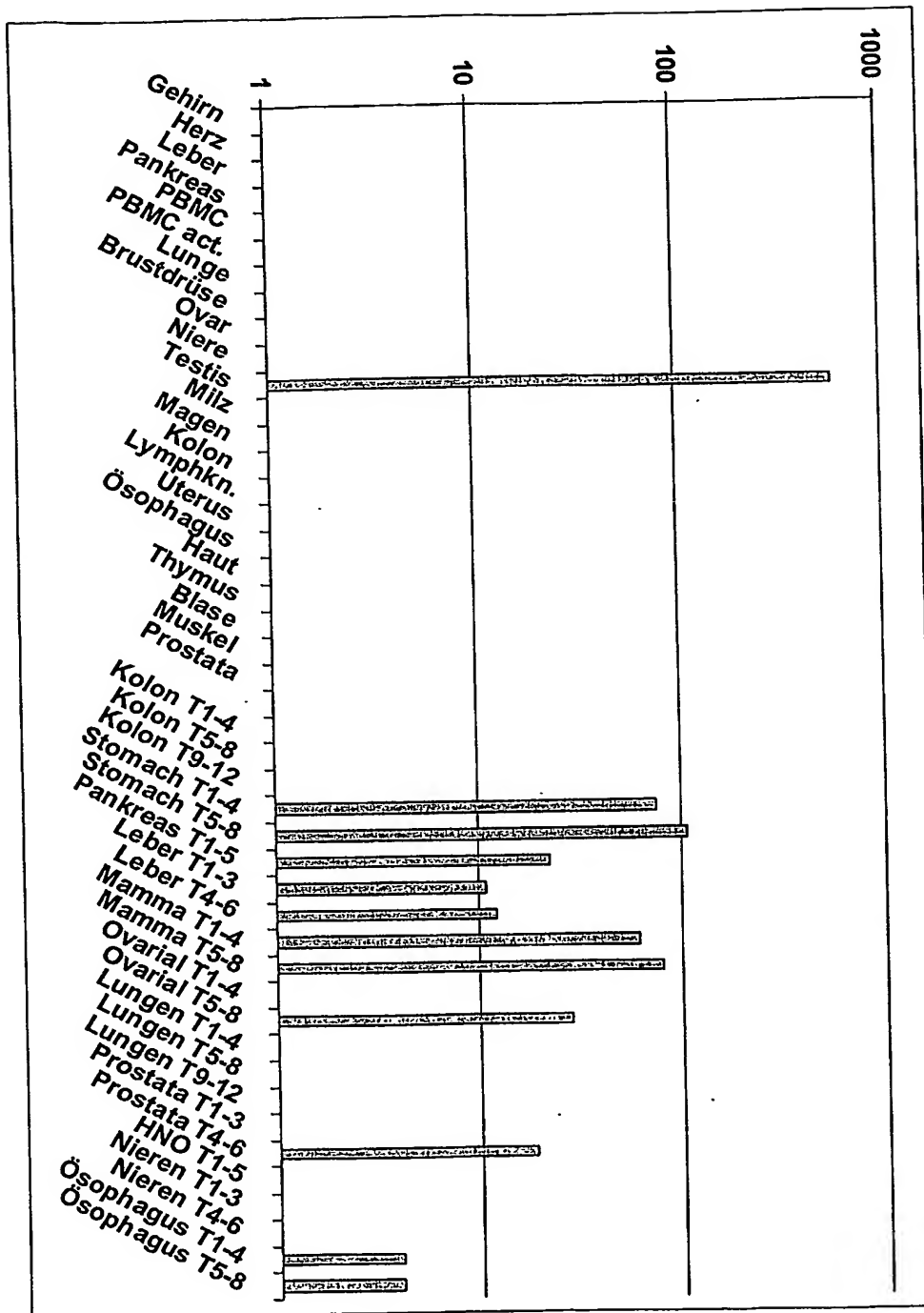


Abb. 6

A



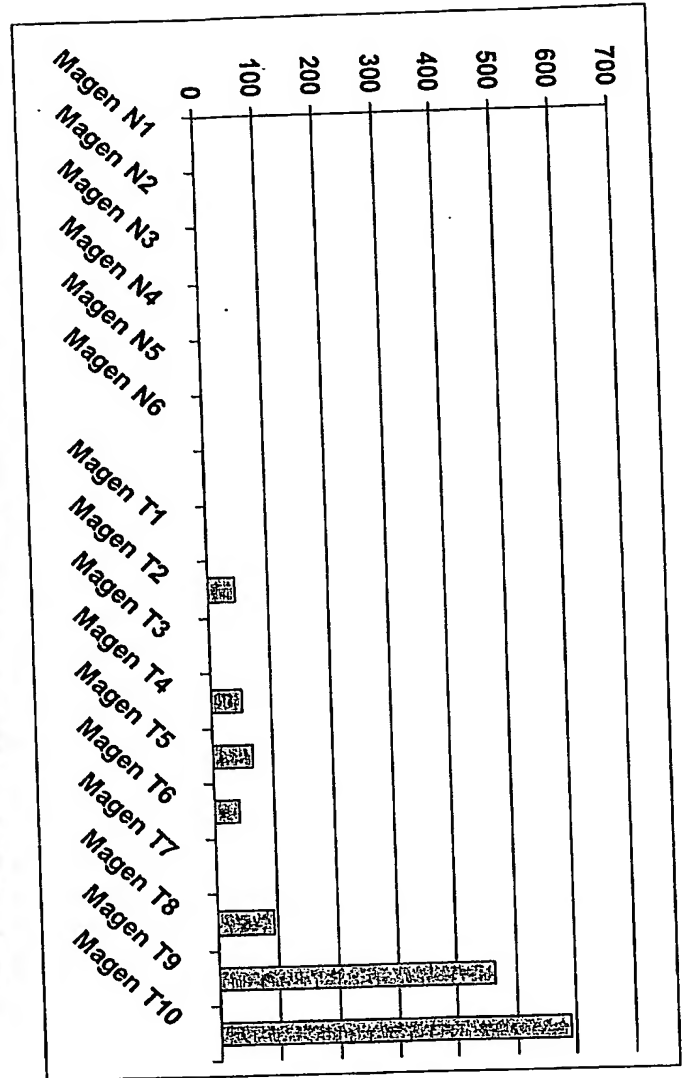
B

Abb. 6

Lungen T1-4	Kolon T1-4	MagenN	GehirnN
Lungen T1-4	Kolon T1-4	MagenN	GehirnN
Lungen T5-8	Kolon T5-8	KolonN	HerzN
Lungen T5-8	Kolon T5-8	KolonN	HerzN
Lungen T9-12	Kolon T9-12	Lymphkn.N	LeberN
Lungen T9-12	Kolon T9-12	Lymphkn.N	LeberN
Prostata T1-4	Magen T1-4	UterusN	PankreasN
Prostata T1-4	Magen T1-4	UterusN	PankreasN
Prostata T5-8	Magen T5-8	ÖsophagusN	PBMC
Prostata T5-8	Magen T5-8	ÖsophagusN	PBMC
HNO T1-5	Pankreas T1-5	HautN	PBMC akt.
HNO T1-5	Pankreas T1-5	HautN	PBMC akt.
Nieren T1-4	Leber T1-4	ThymusN	LungeN
Nieren T1-4	Leber T1-4	ThymusN	LungeN
Nieren T5-8	Leber T5-8	BlaseN	OvarN
Nieren T5-8	Leber T5-8	BlaseN	OvarN
genom. DNA	Mamma T1-4	MuskelN	NiereN
genom. DNA	Mamma T1-4	MuskelN	NiereN
interne Kont.	Mamma T5-8	Neg.K.	TestisN
interne Kont.	Mamma T5-8	Neg.K.	TestisN
	Ovarial T1-4	Leer	MilzN
	Ovarial T1-4	Leer	MilzN
	Ovarial T5-8		Leer
	Ovarial T5-8		Leer

Abb. 7

A



B

	Magen T1
	Magen T2
	Magen T3
	Magen T4
	Magen T5
	Magen T6
	Magen T7
	Magen T8
	Magen T9
	Magen T10
	Pankreas T1
	Pankreas T2
	Pankreas T3
	Pankreas T4
	Pankreas T5
	Pankreas T6
Leber T1	
Leber T2	
Leber T3	
Leber T4	
Leber T5	
Leber T6	
Leber T7	
Leber T8	
Leber T9	
Leber T10	

Abb. 8

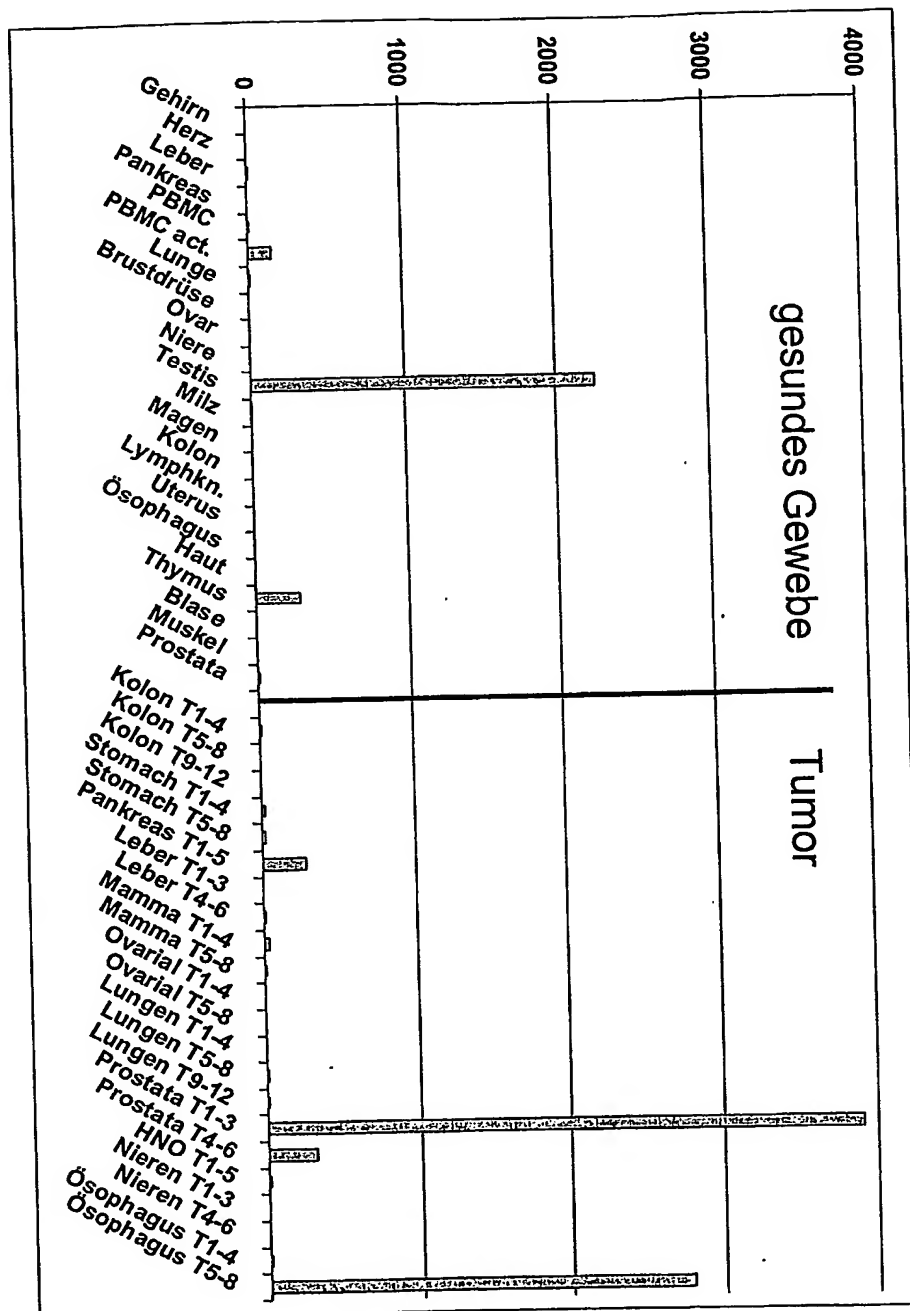
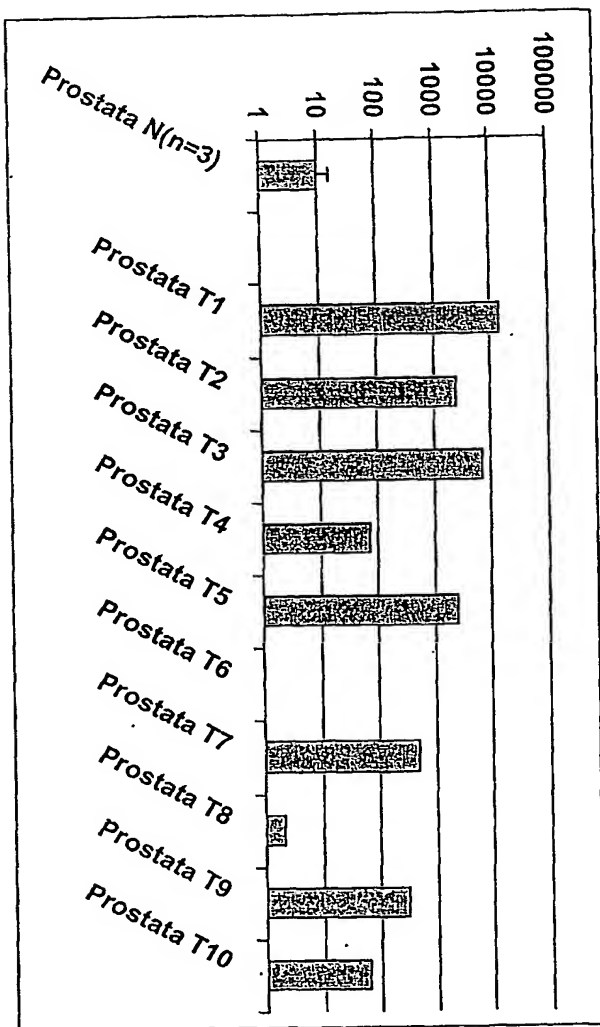


Abb. 9

B



A

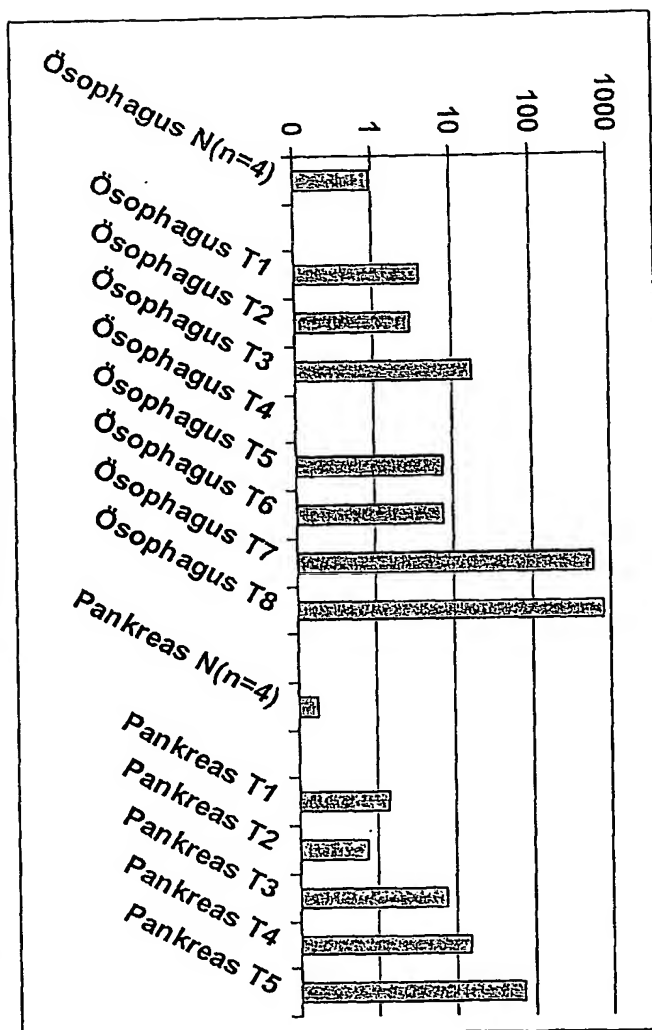


Abb. 10

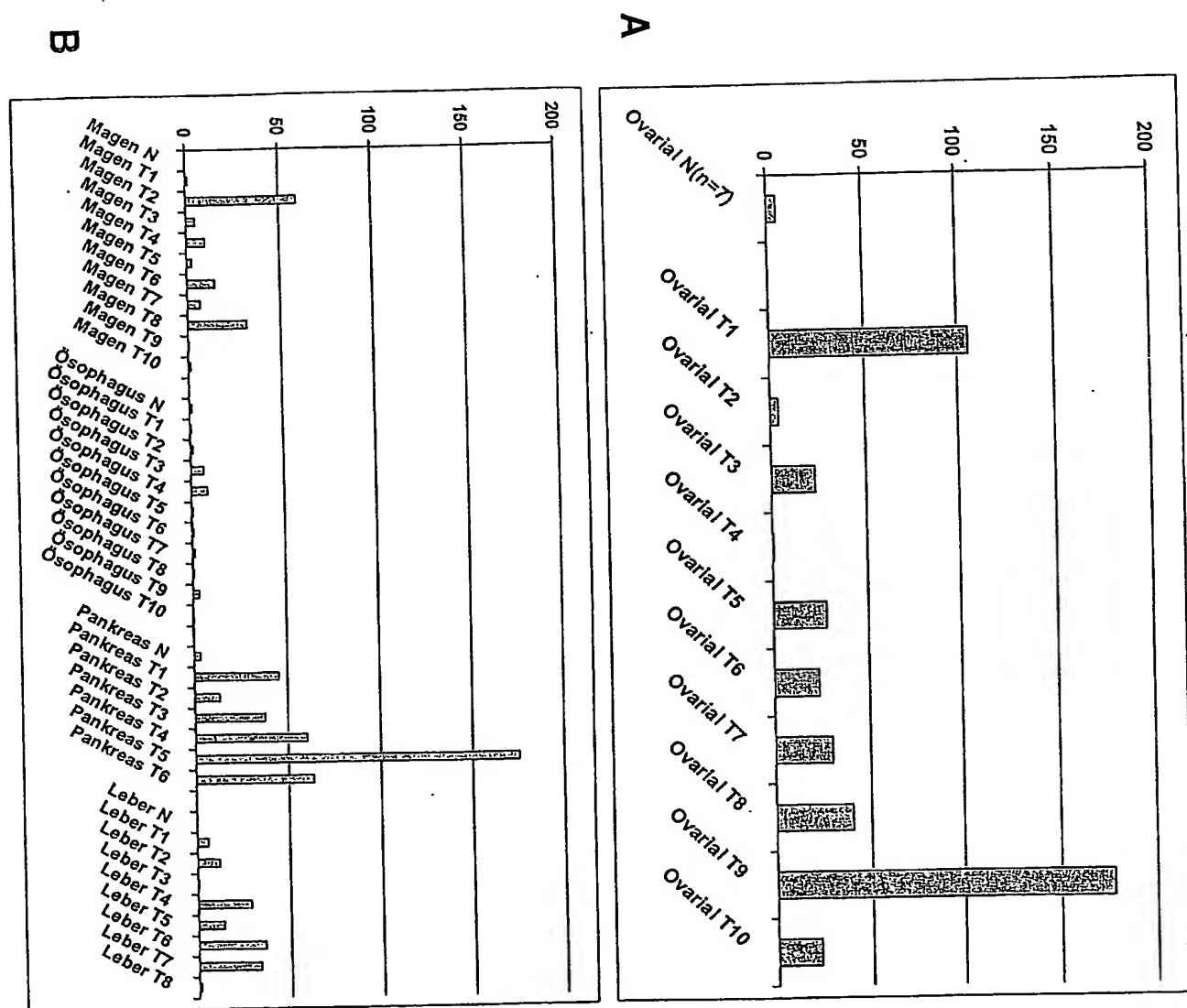


Abb. 11

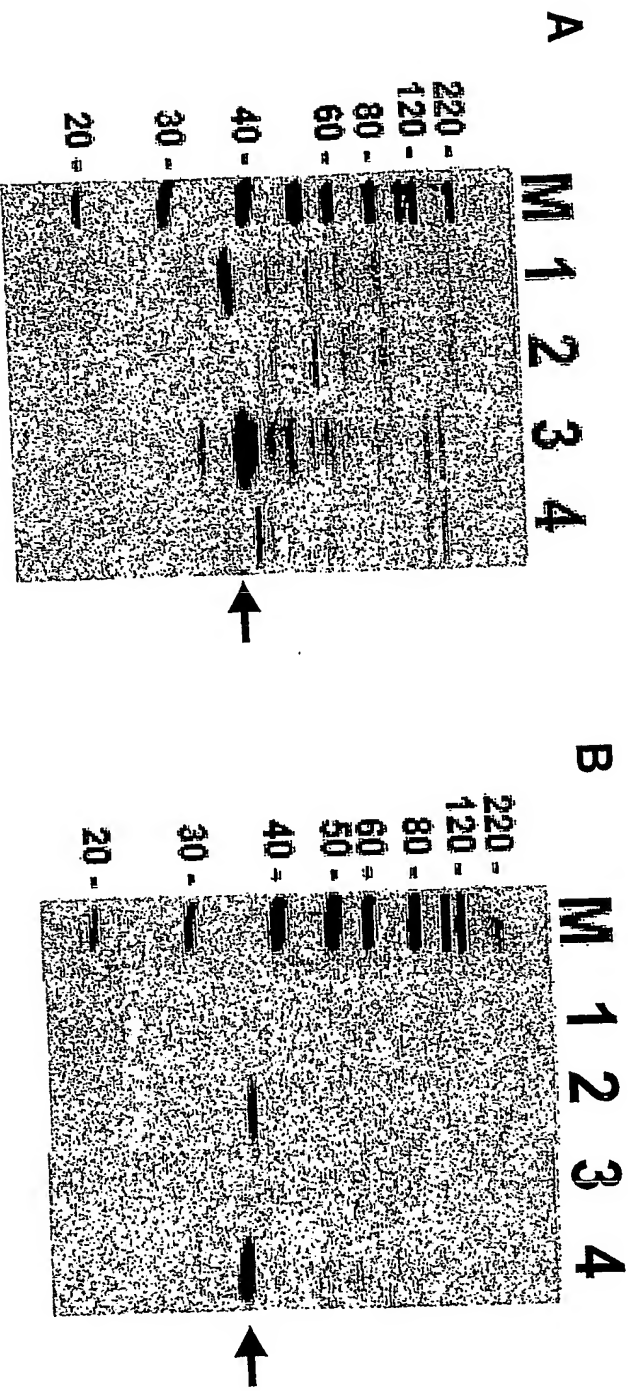


Abb. 12

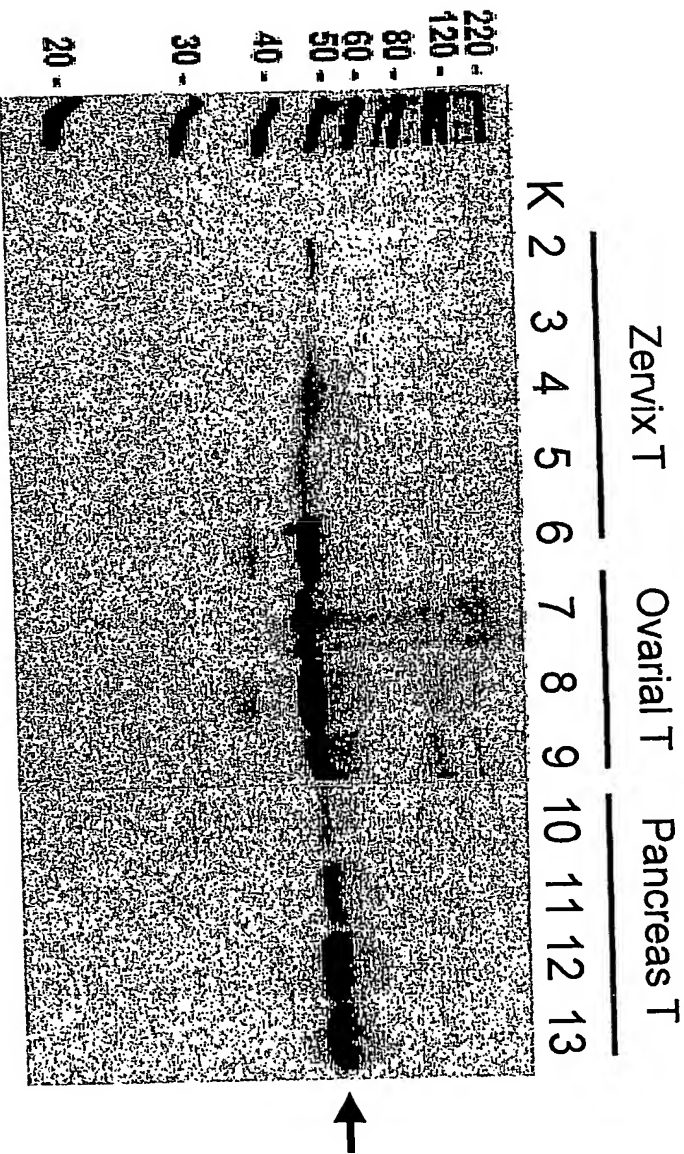


Abb. 13

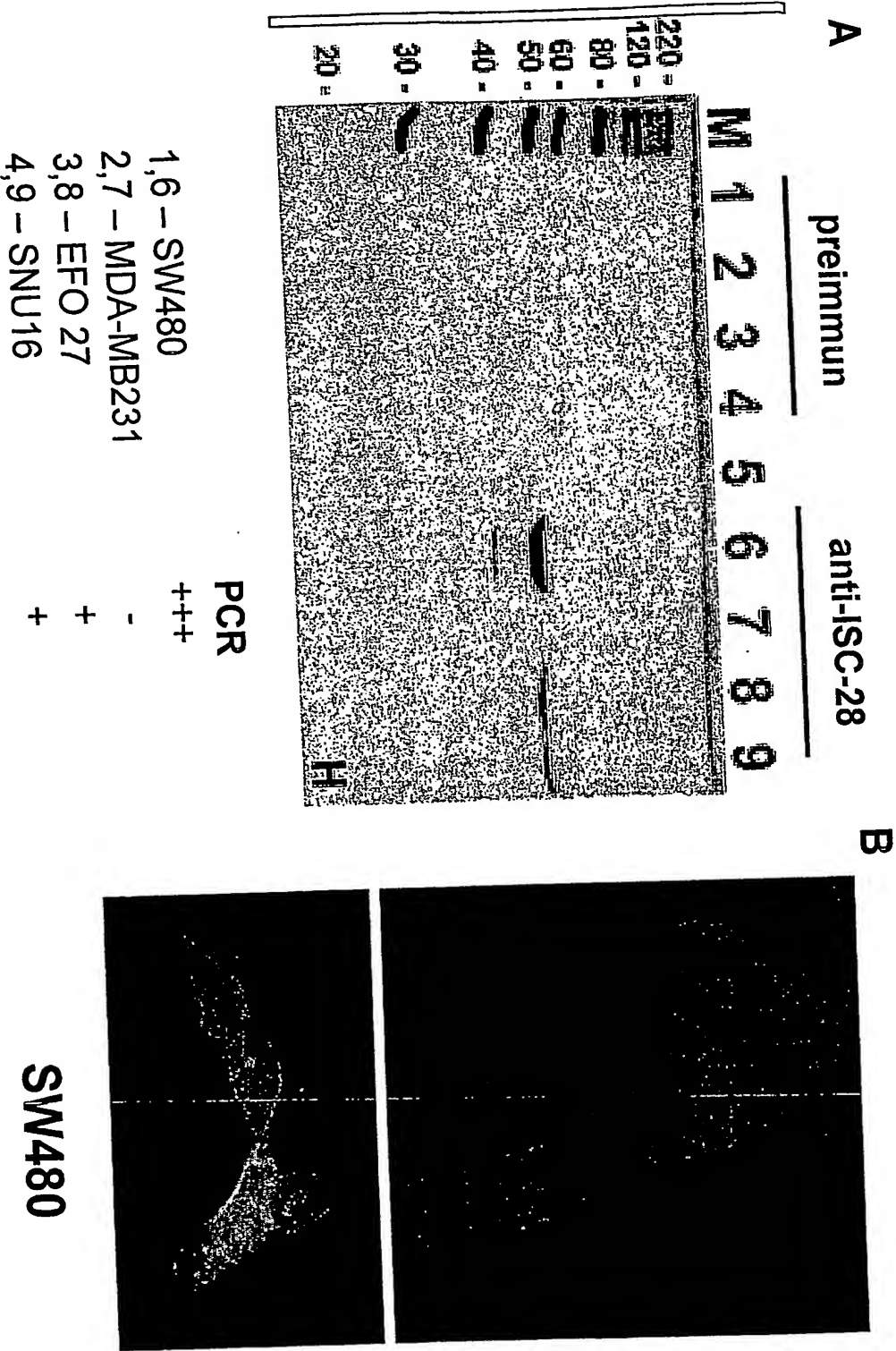


Abb. 14

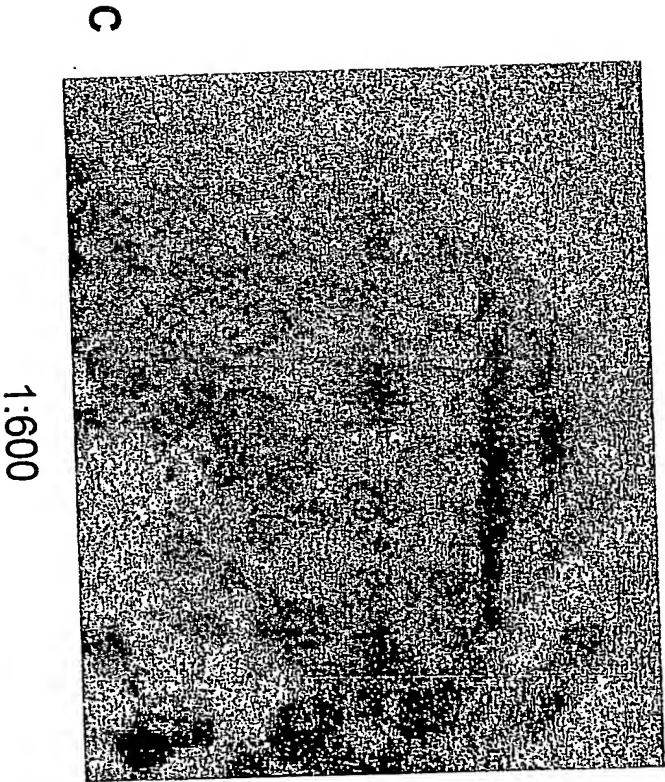
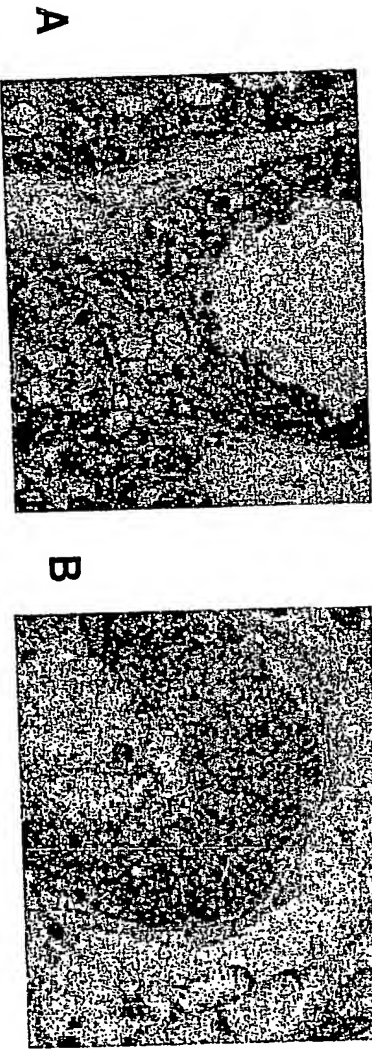


Abb. 15

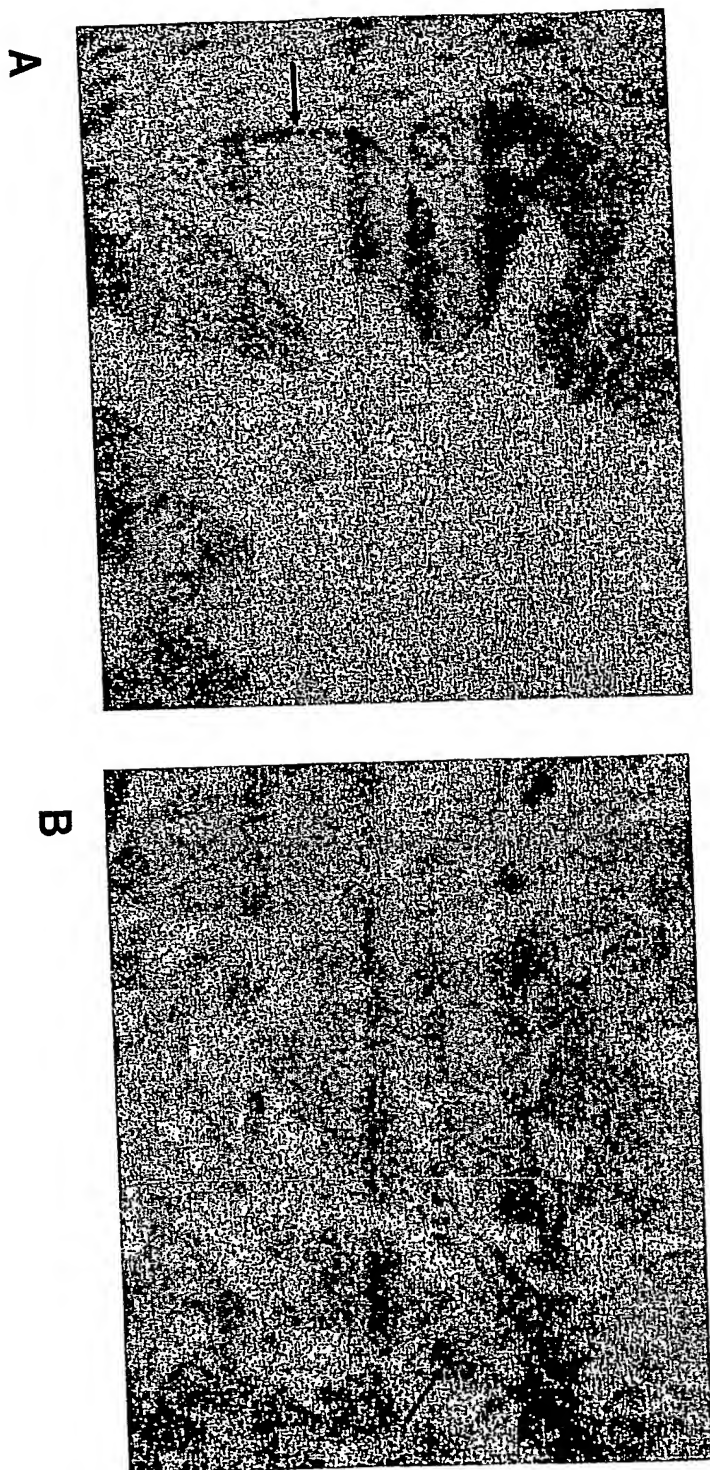


Abb. 16

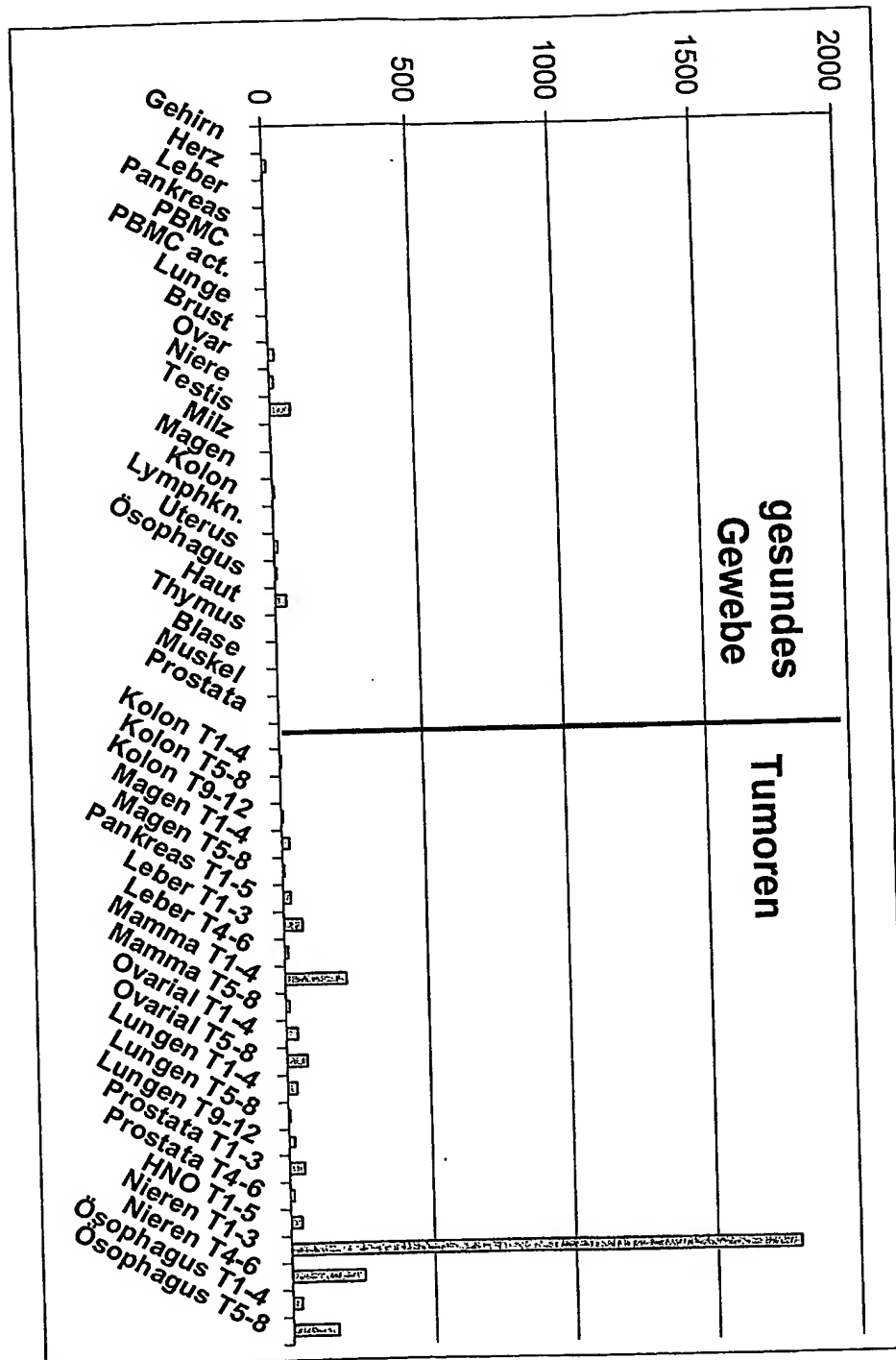
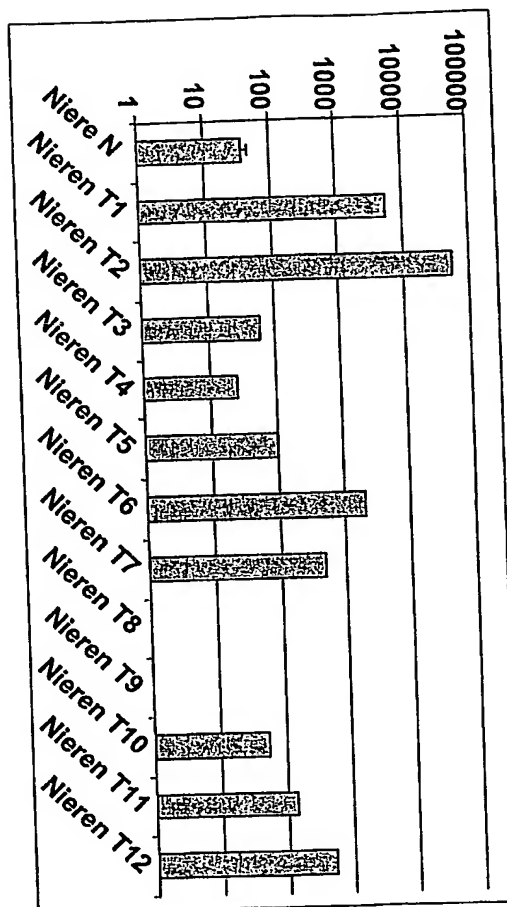


Abb. 17

A



B

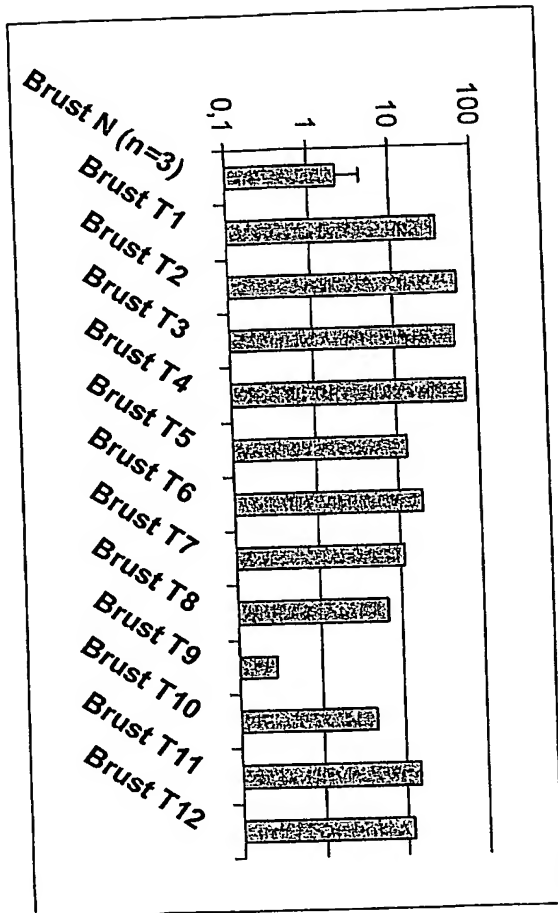


Abb. 18

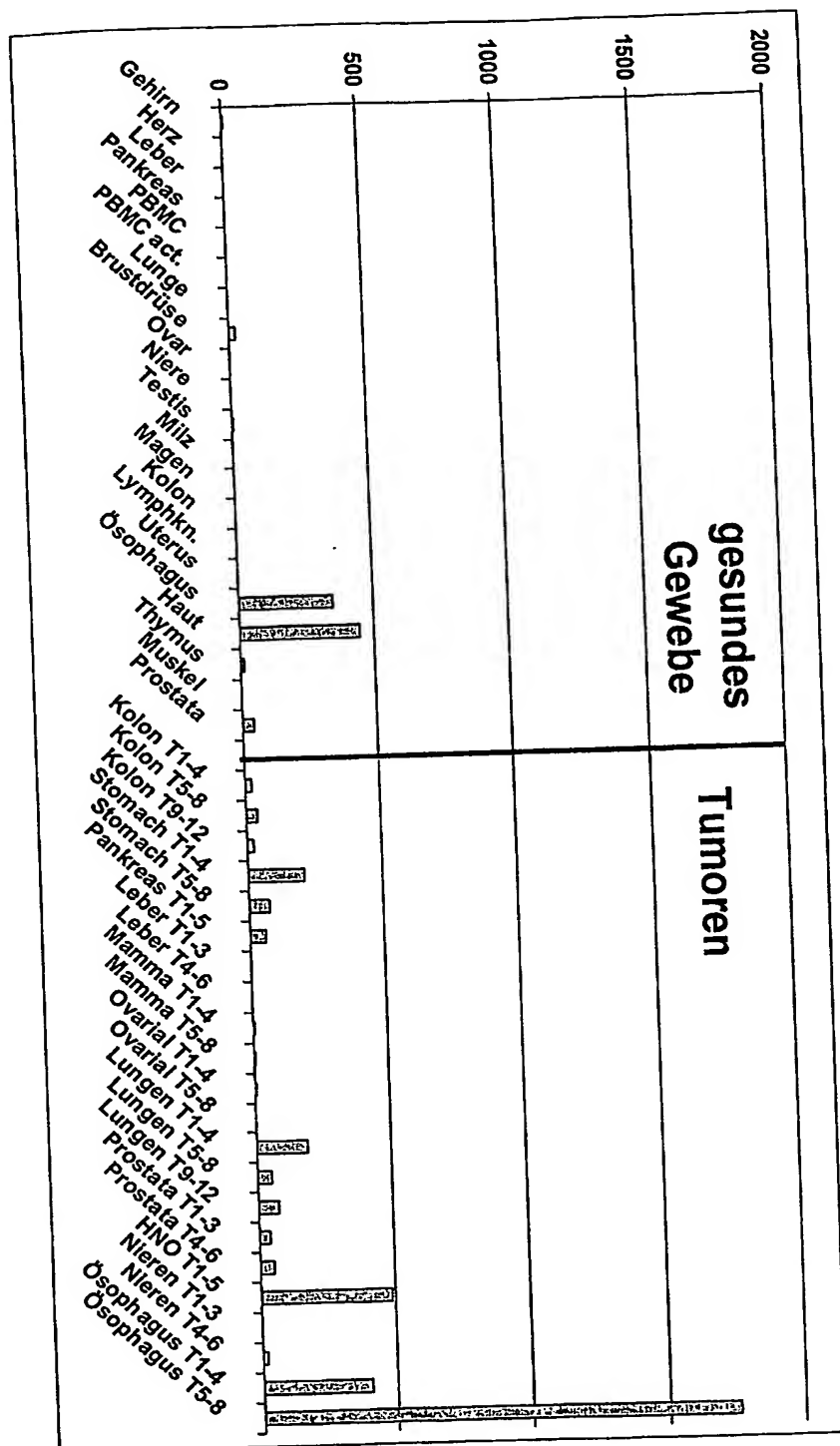


Abb. 19

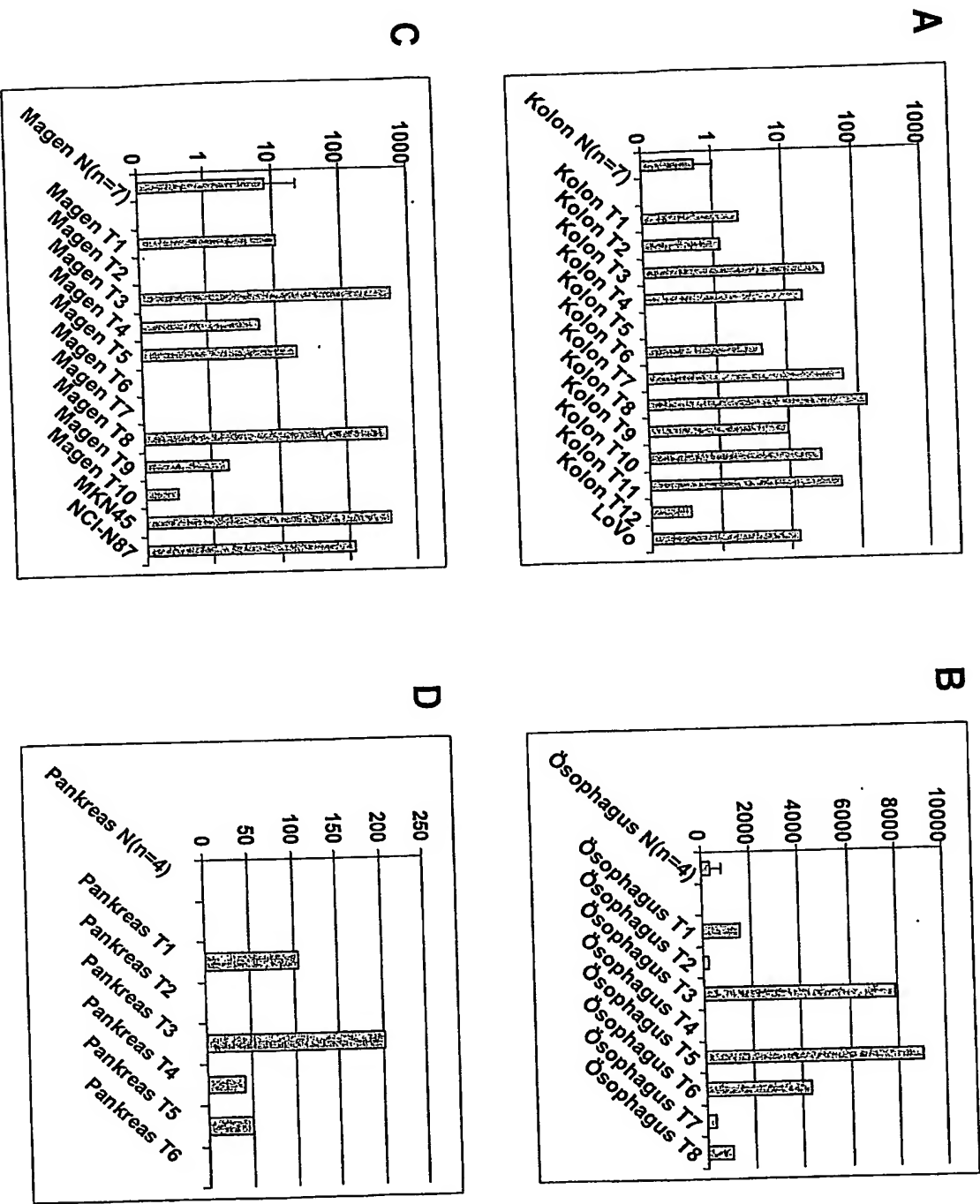


Abb. 20

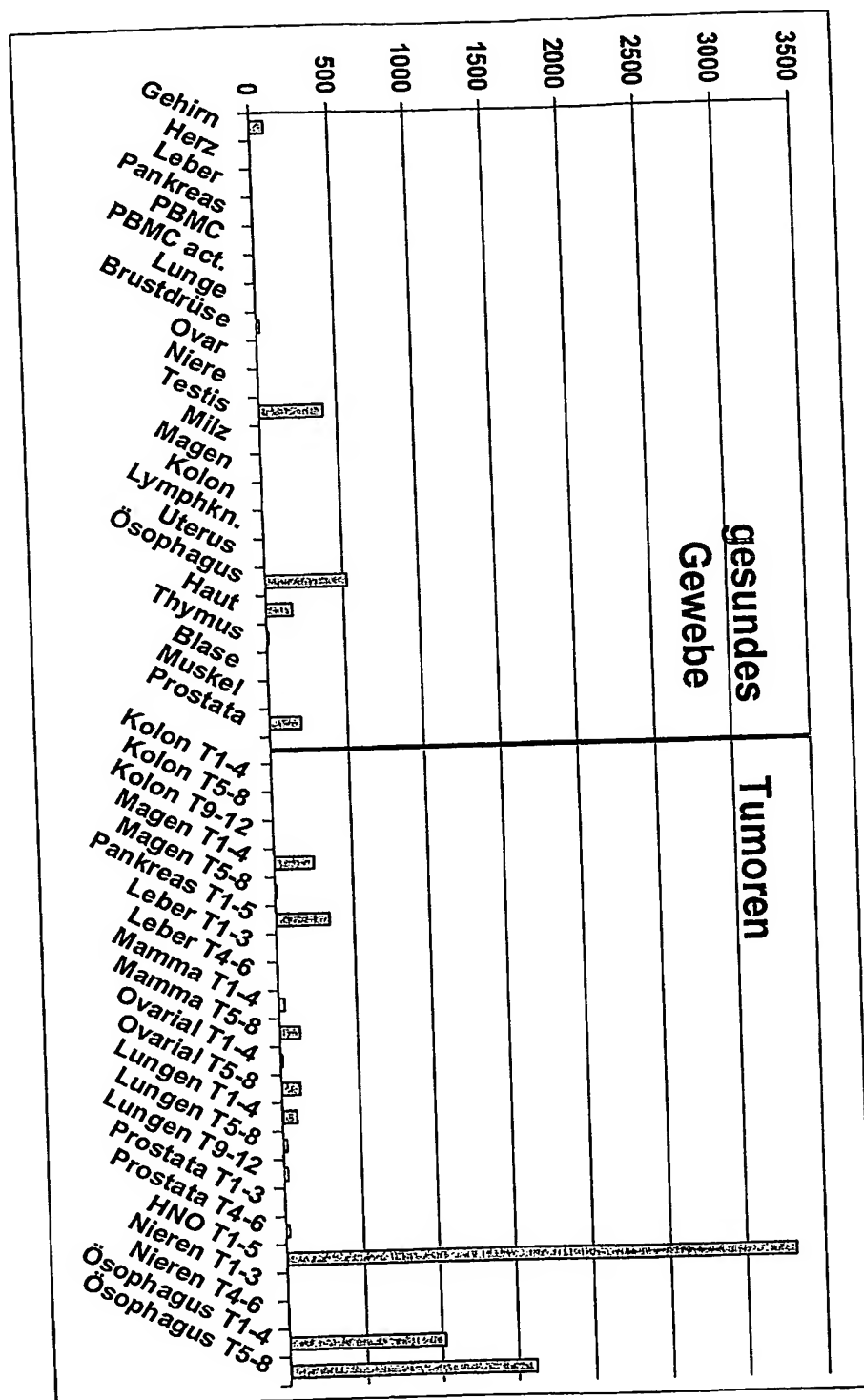


Abb. 21

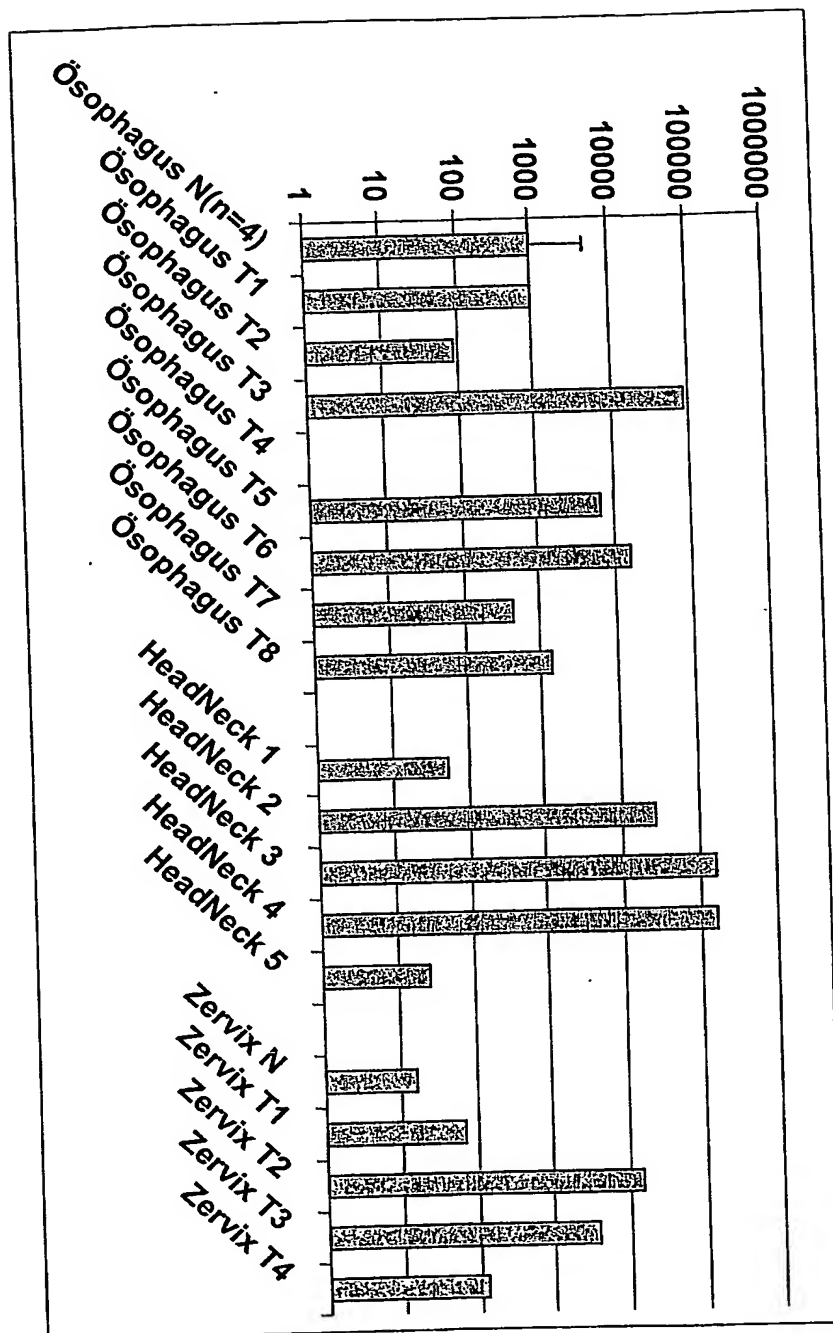


Abb. 22

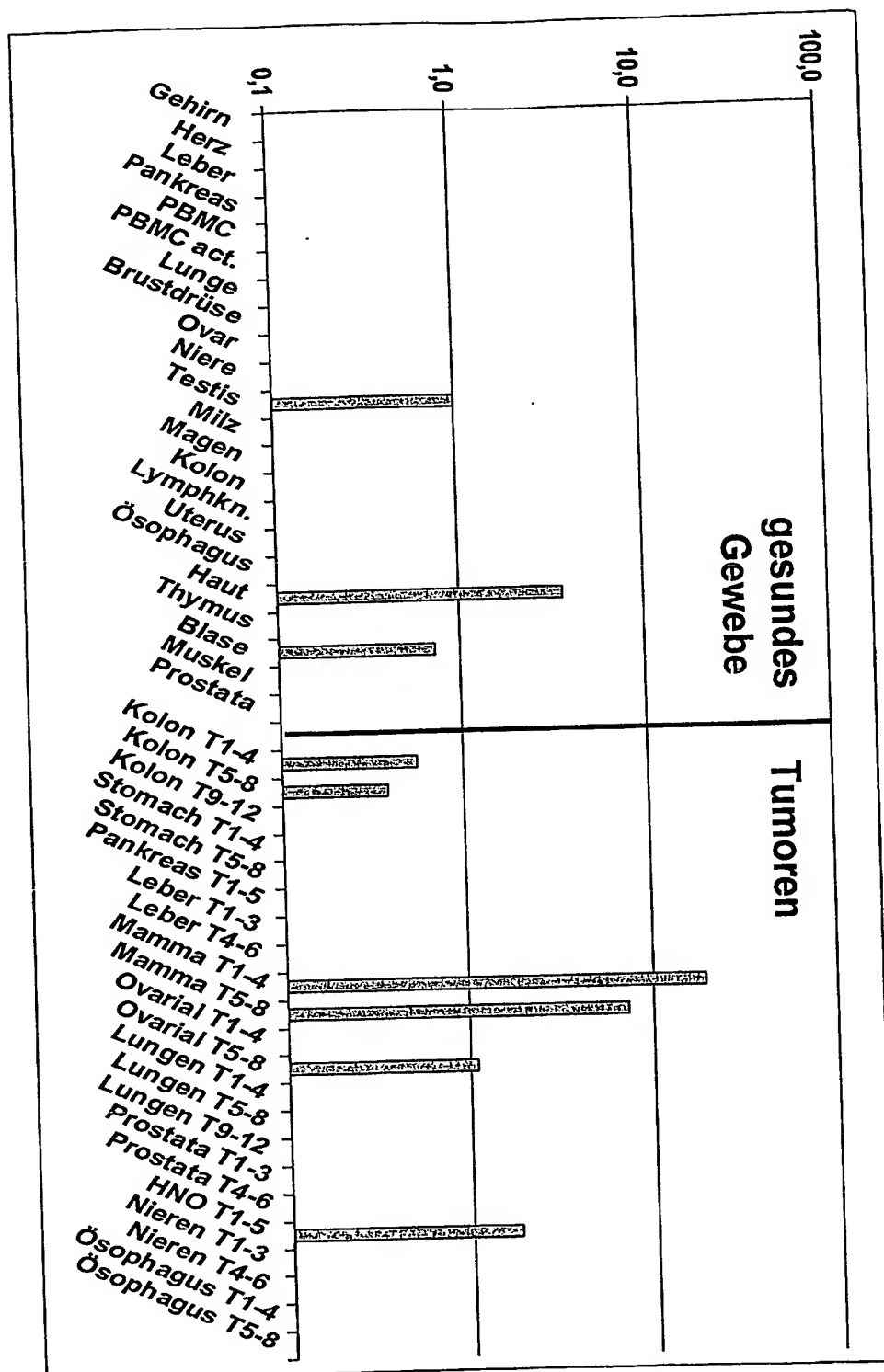


Abb. 23

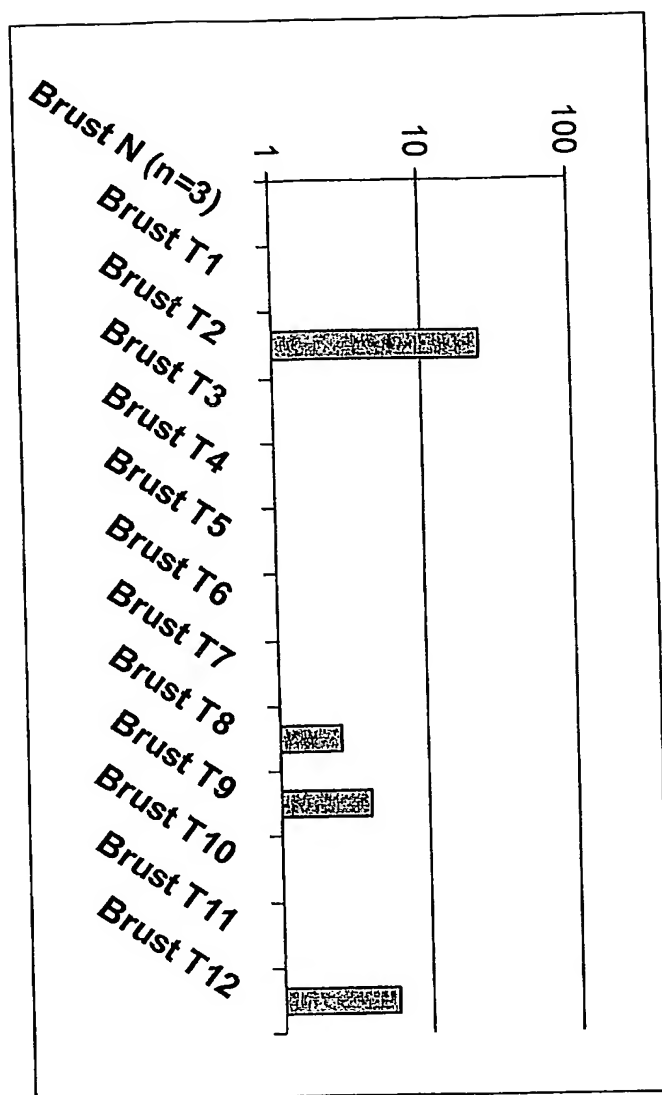


Abb. 24

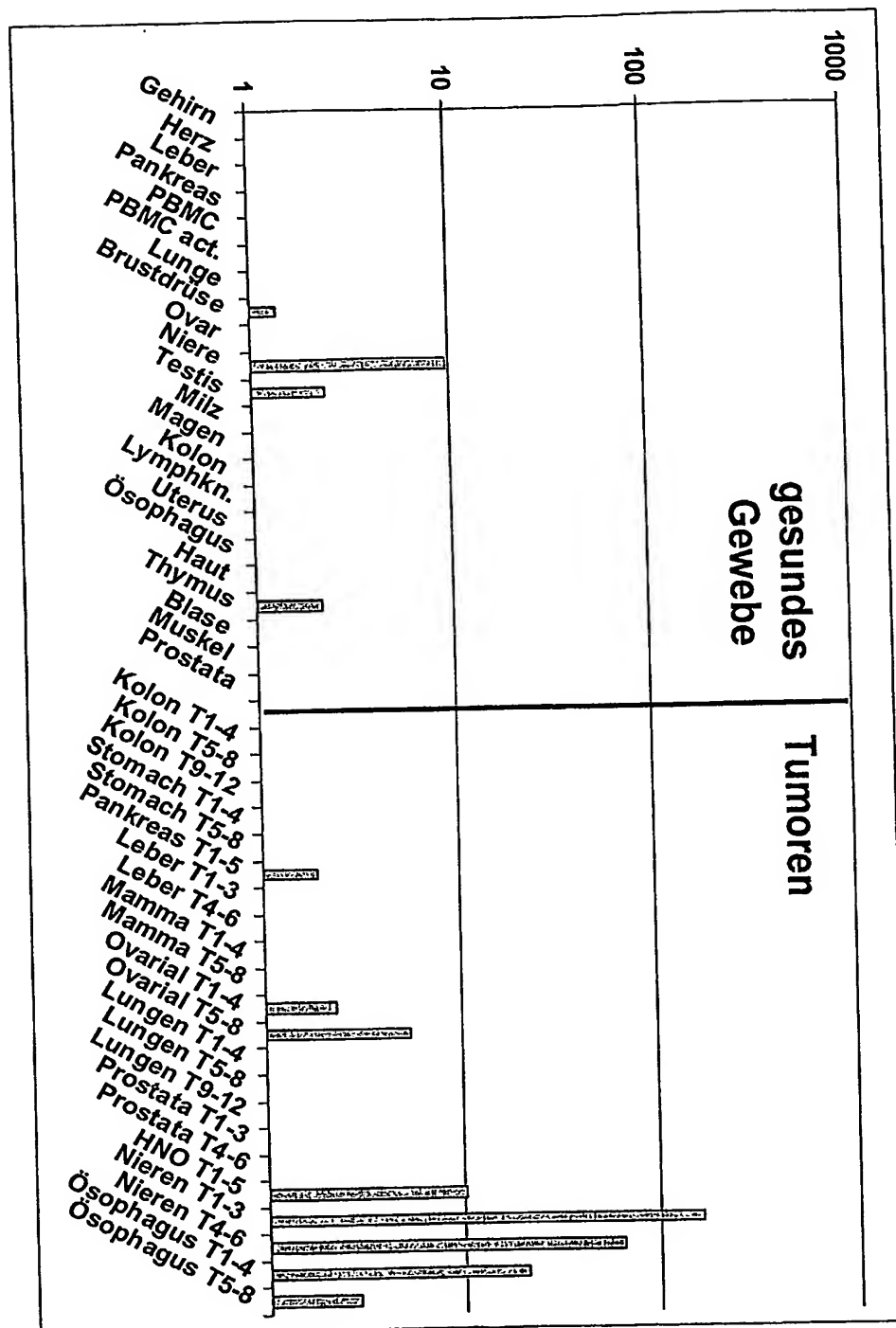


Abb. 25

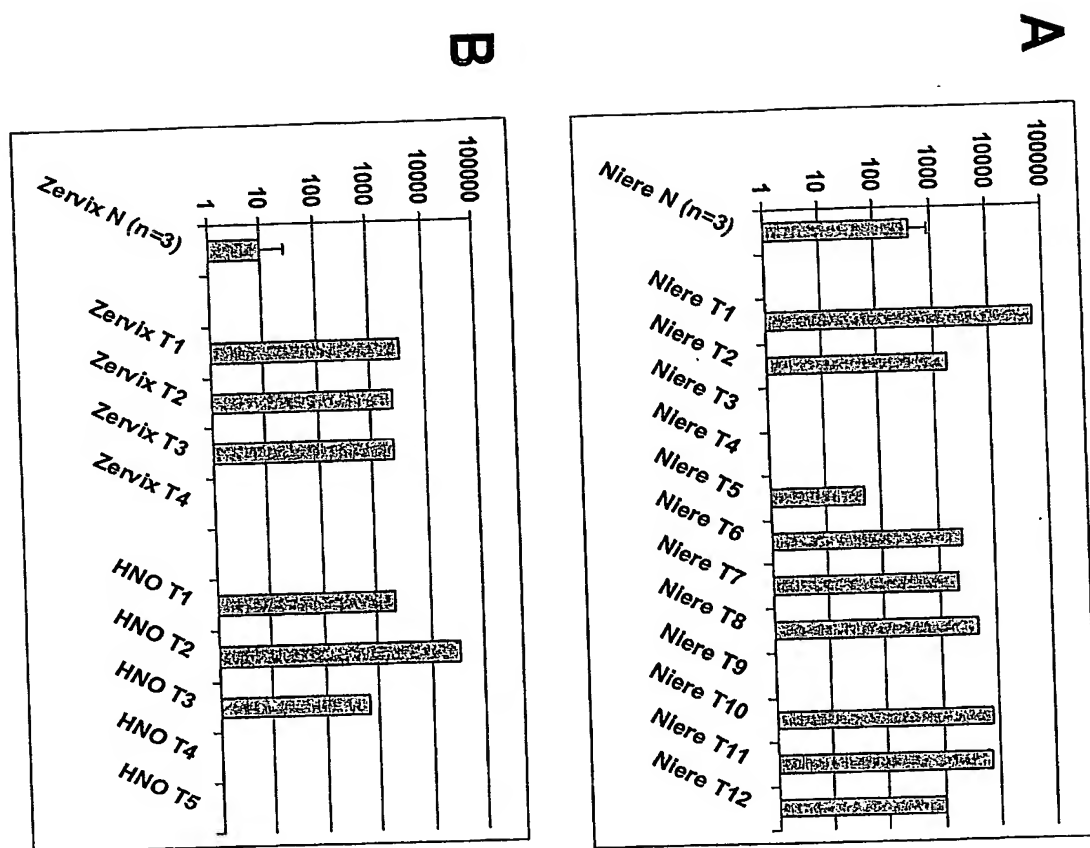


Abb. 26

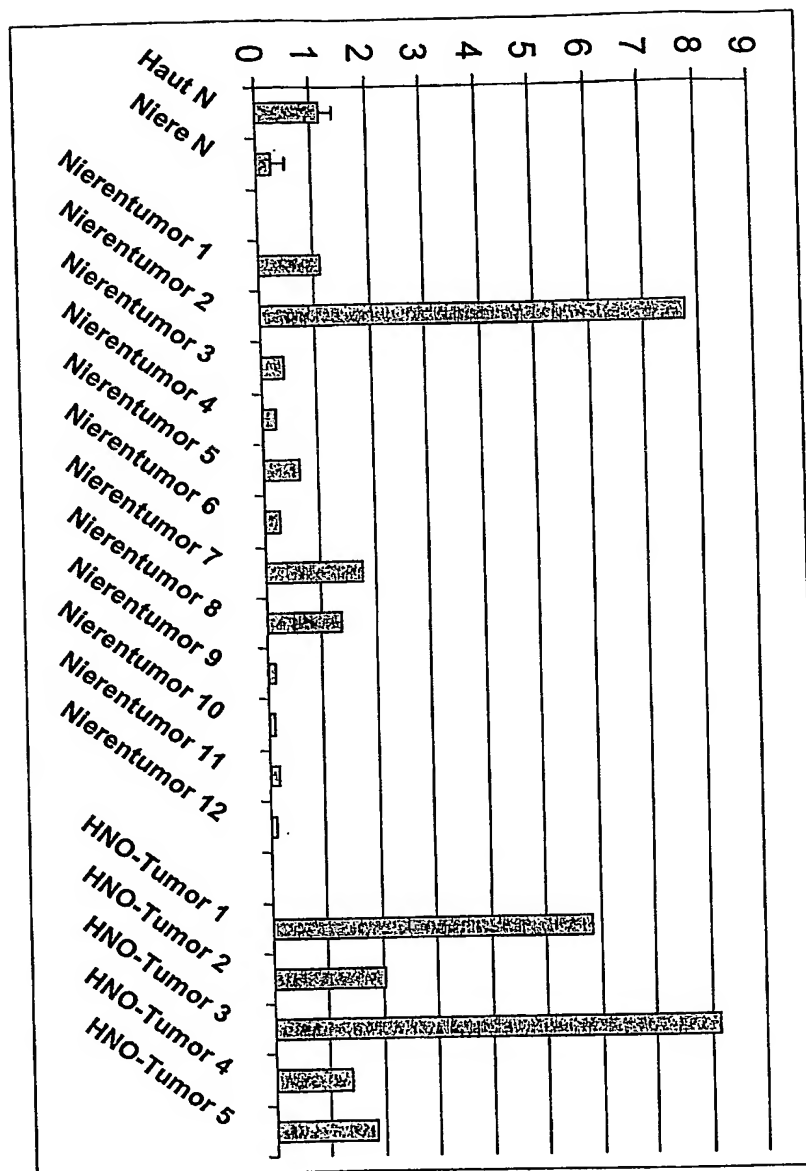


Abb. 27

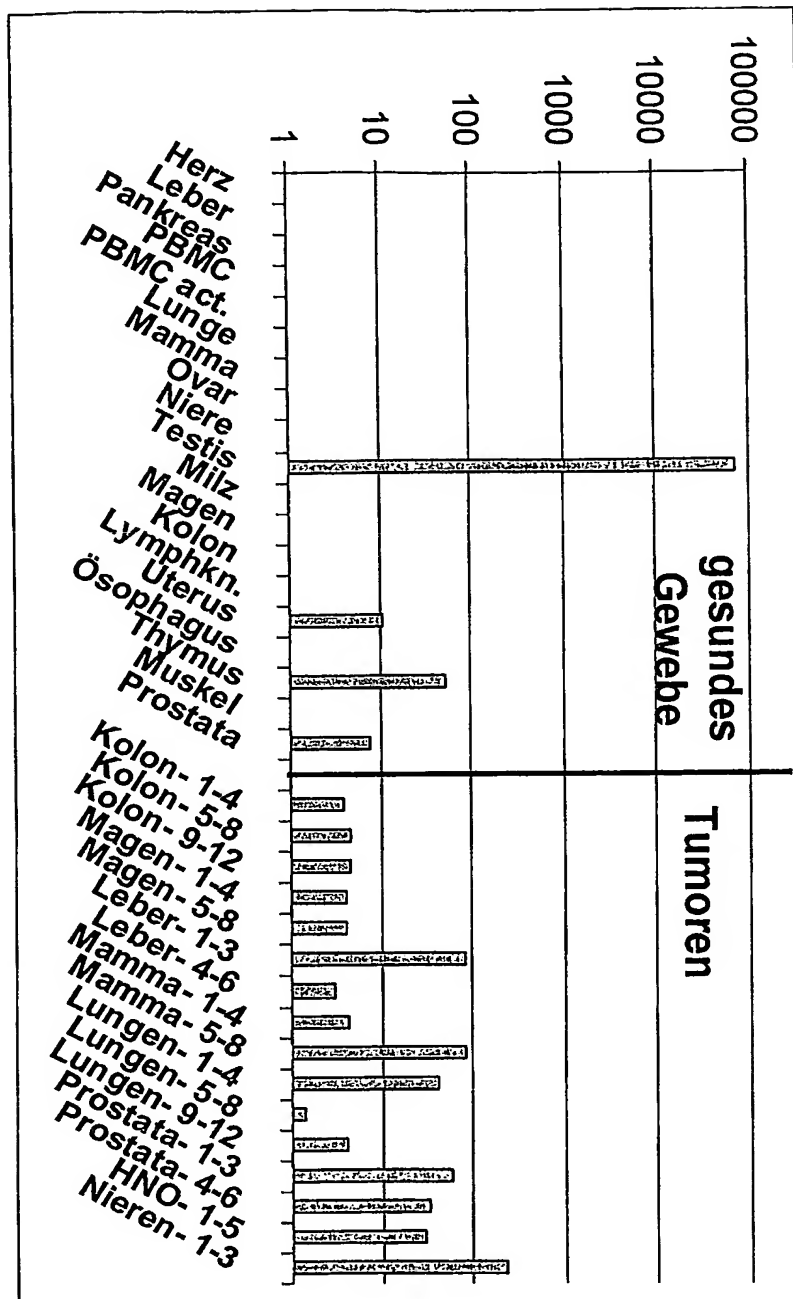


Abb. 28

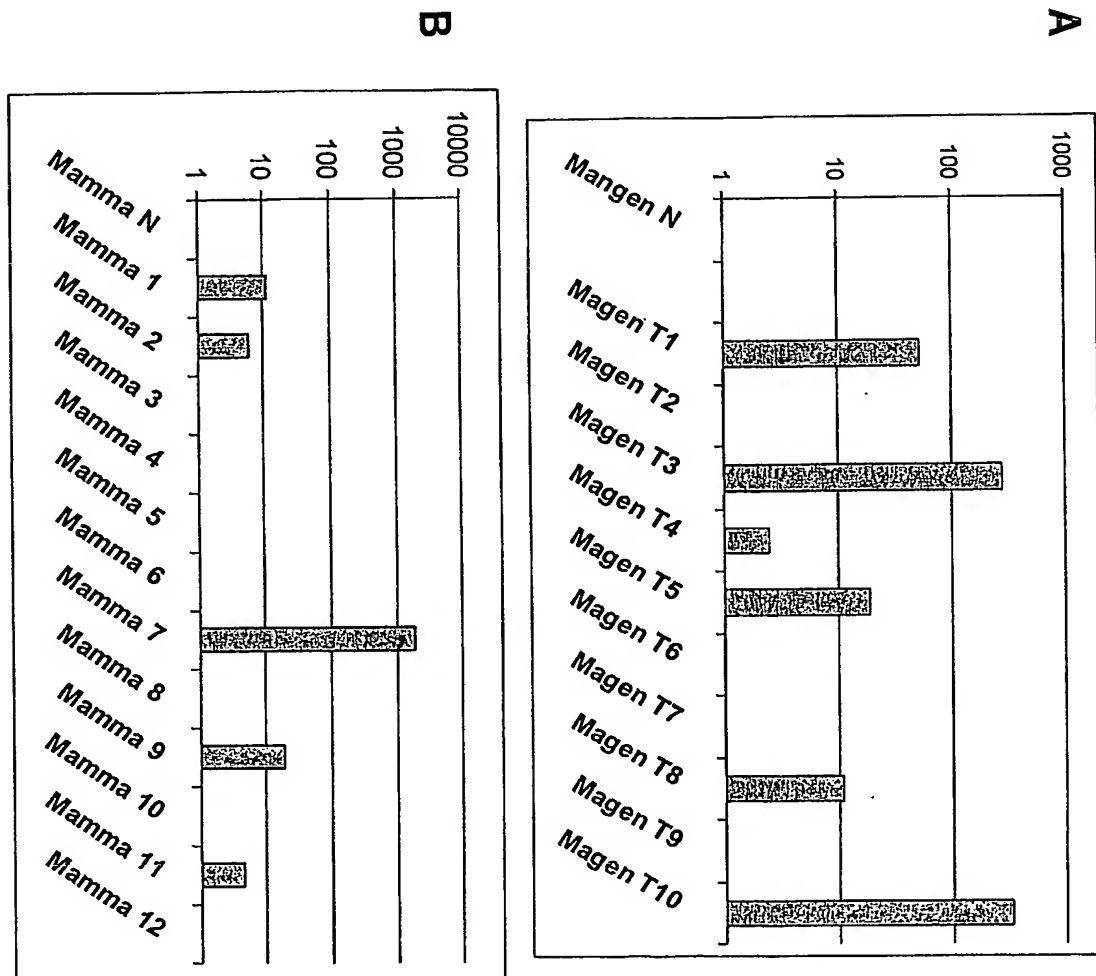


Abb. 29

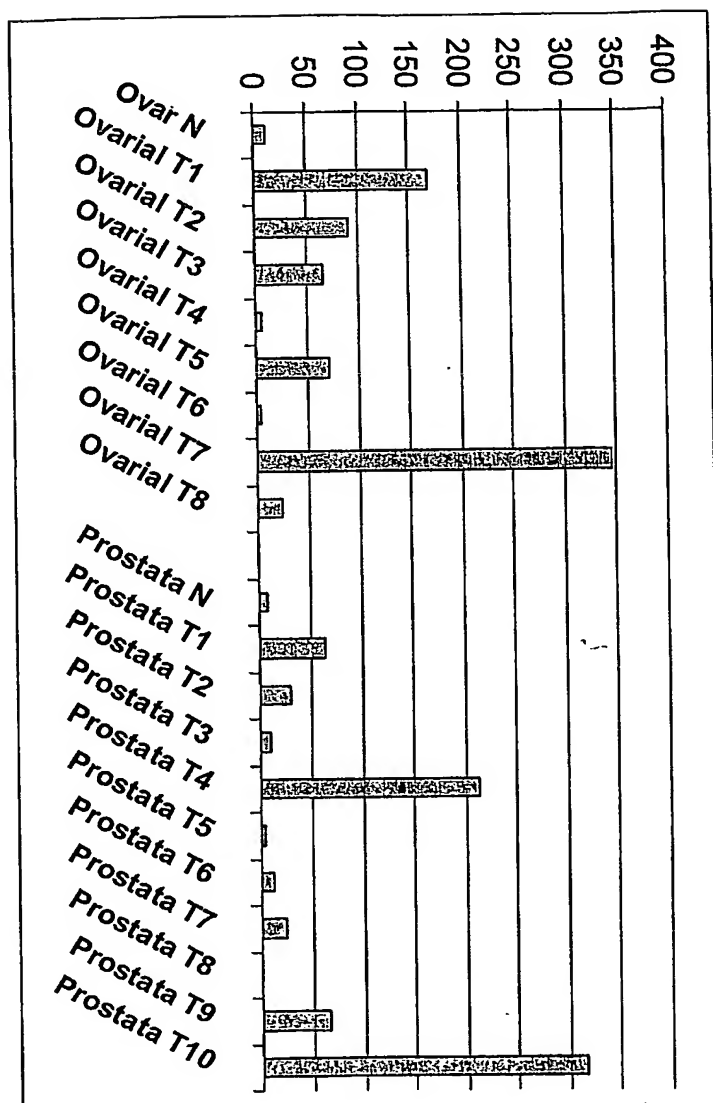


Abb. 30

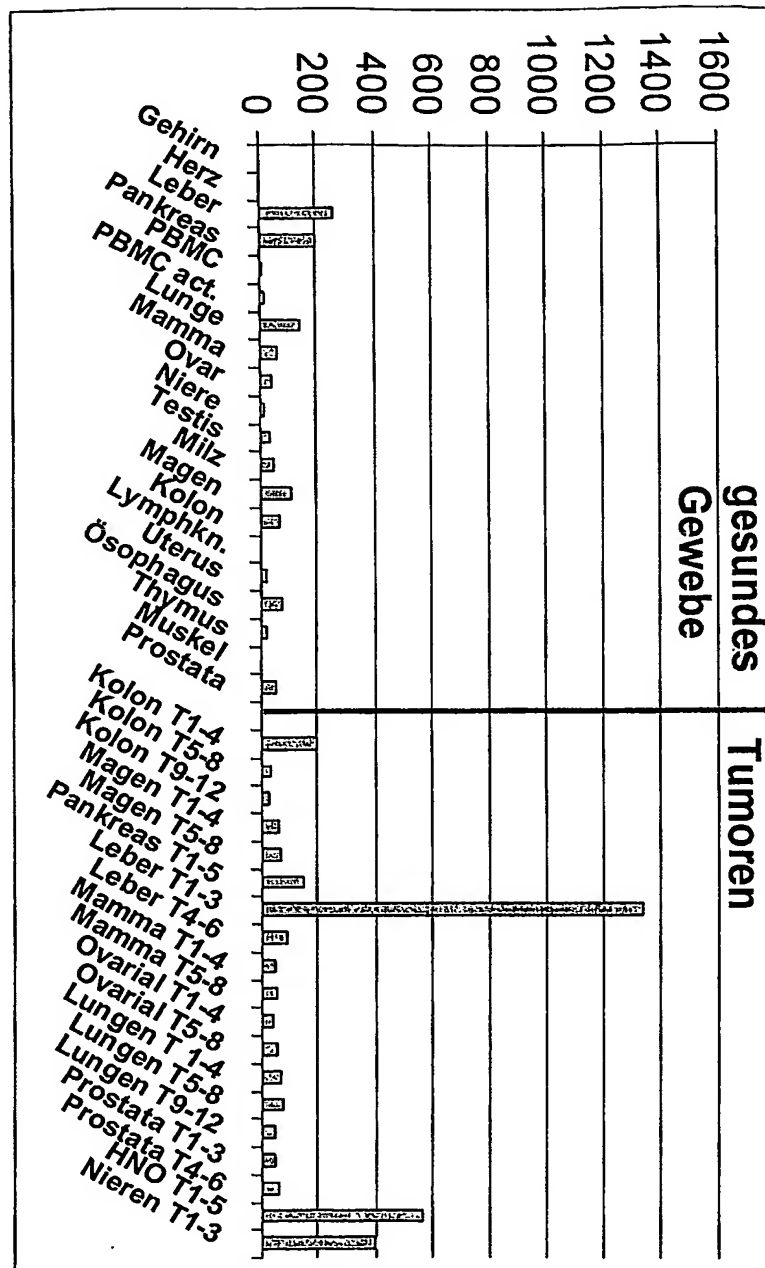


Abb. 31

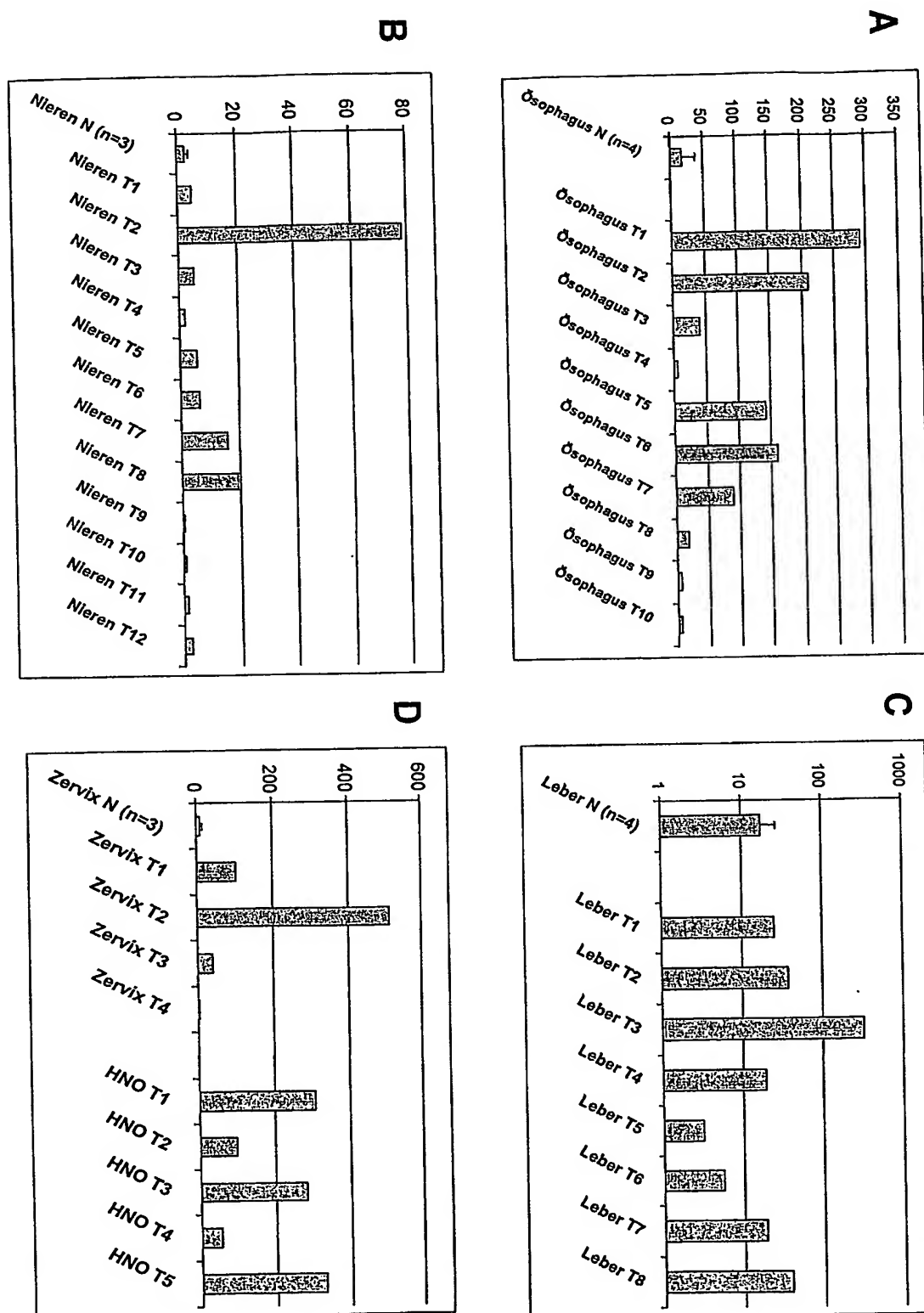


Abb. 32

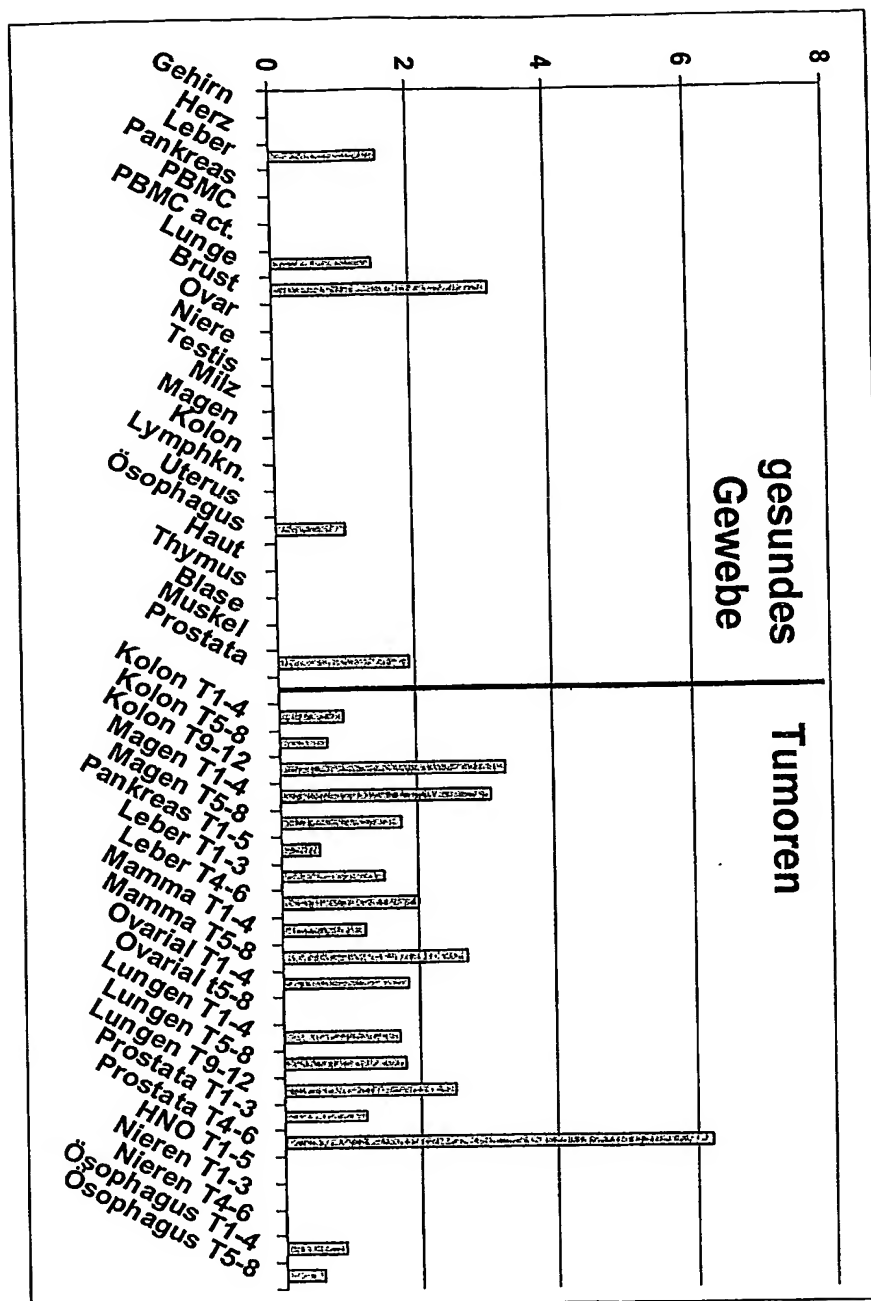


Abb. 33

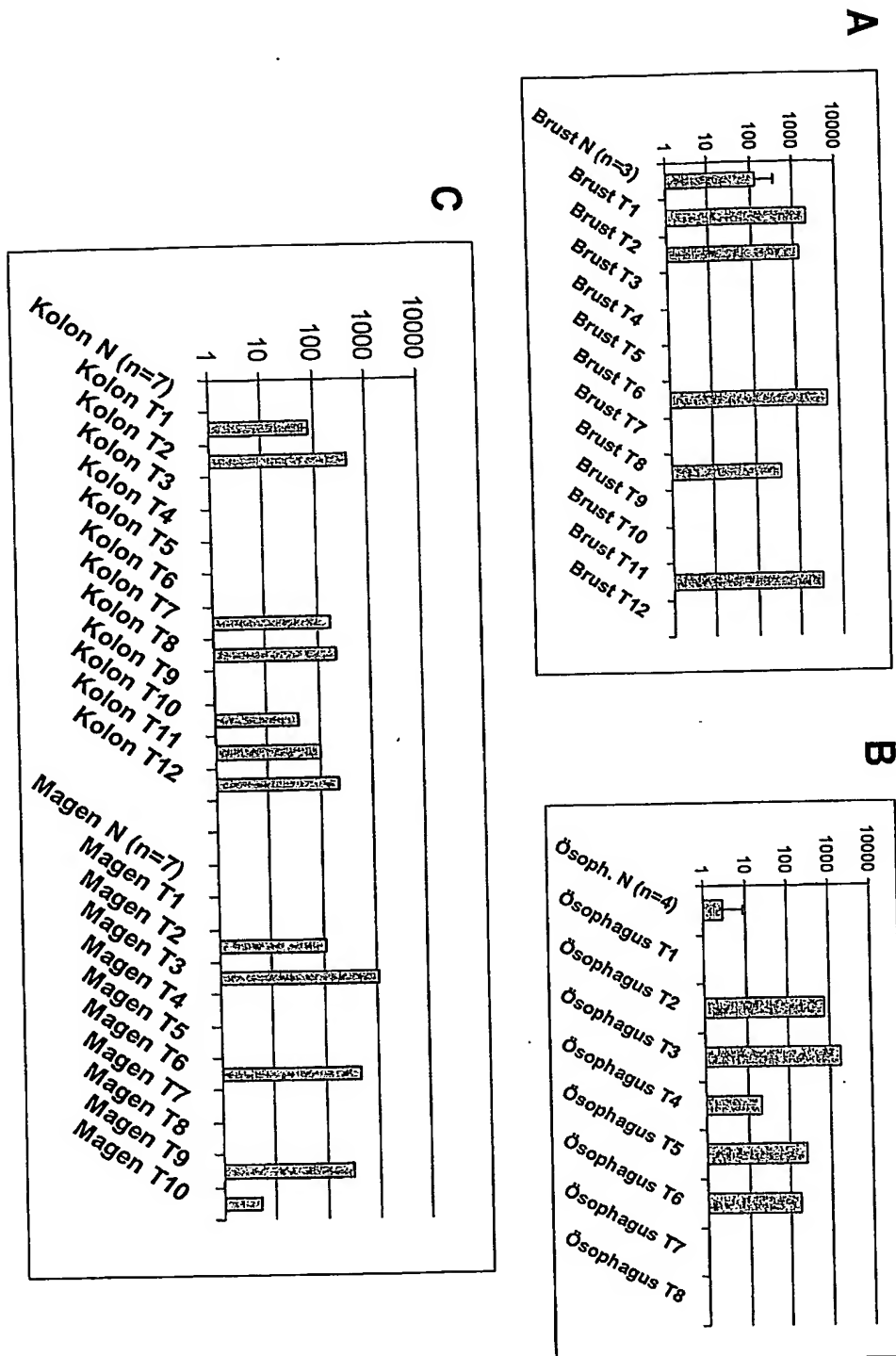
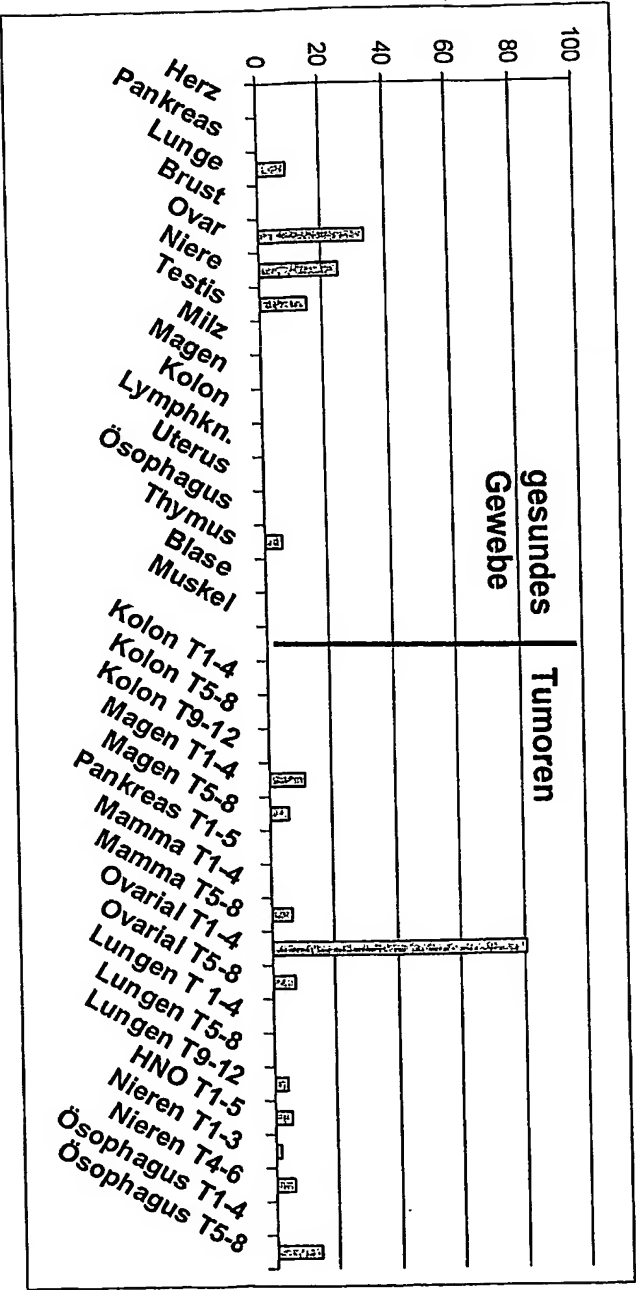


Abb. 34

A



B

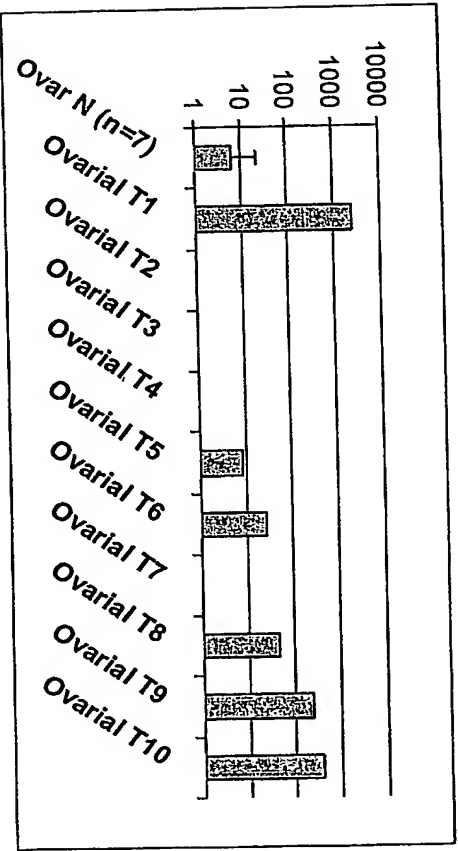


Abb. 35

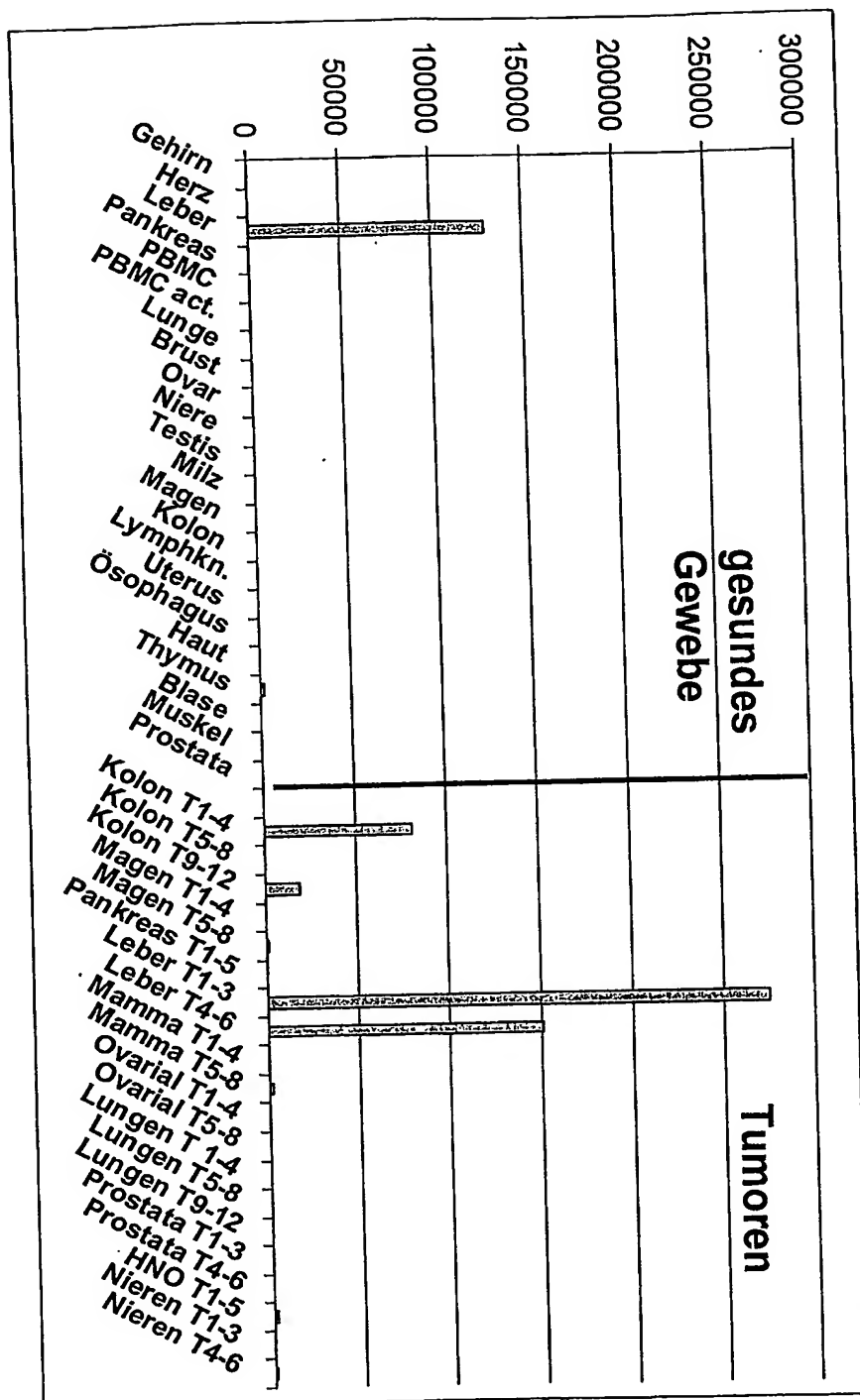


Abb. 36

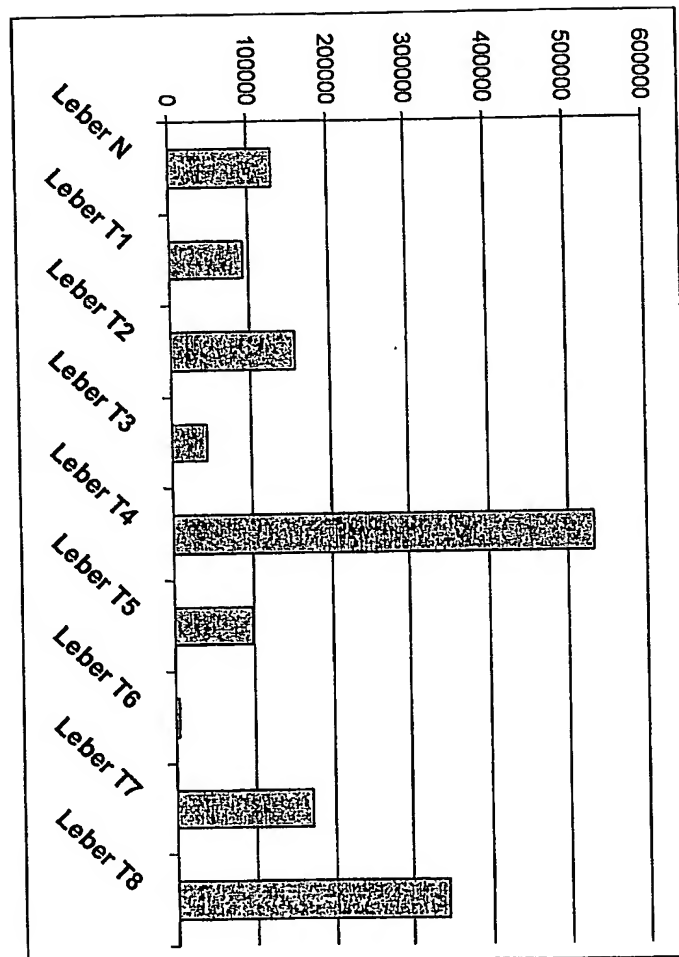


Abb. 37

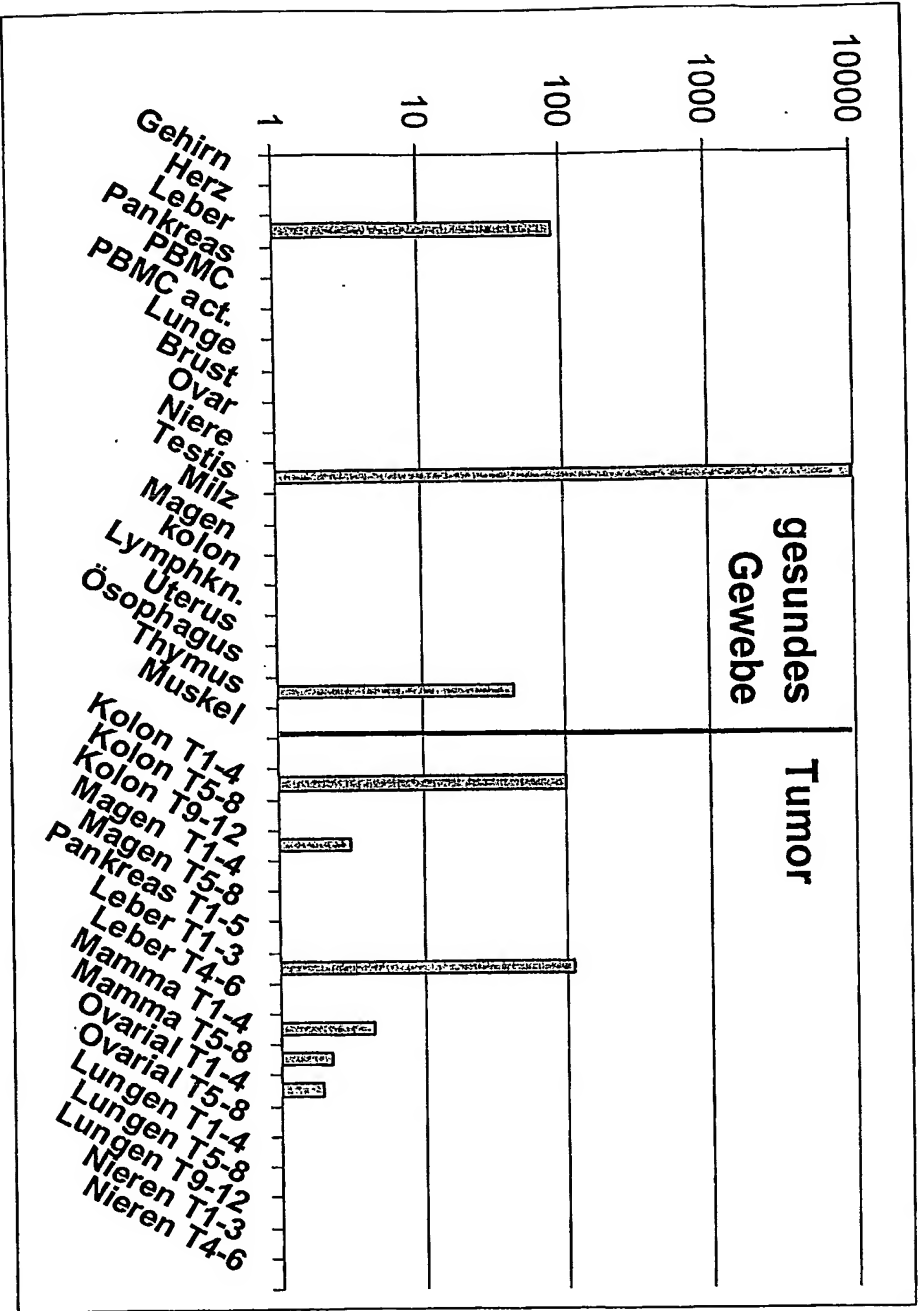


Abb. 38

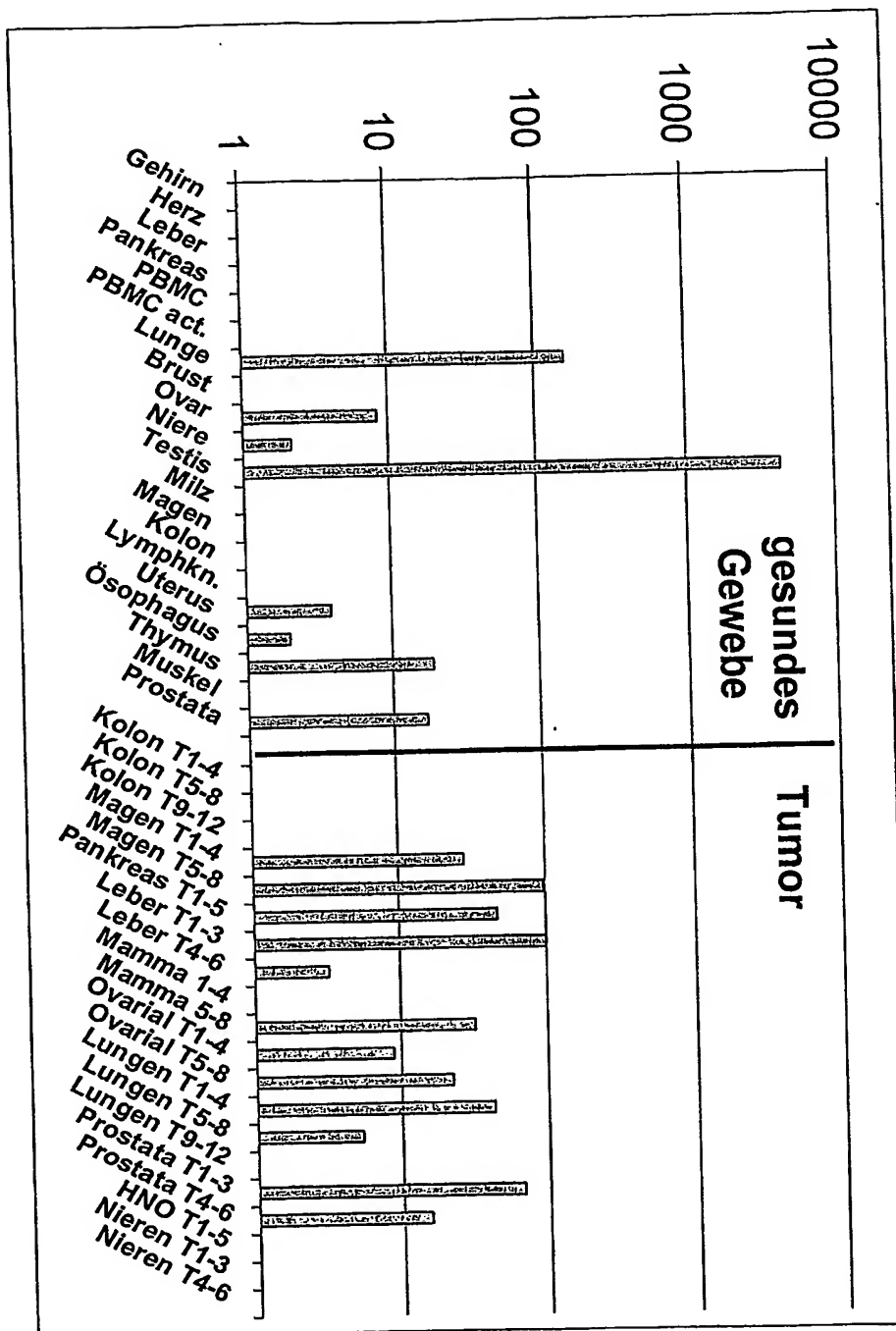


Abb. 39

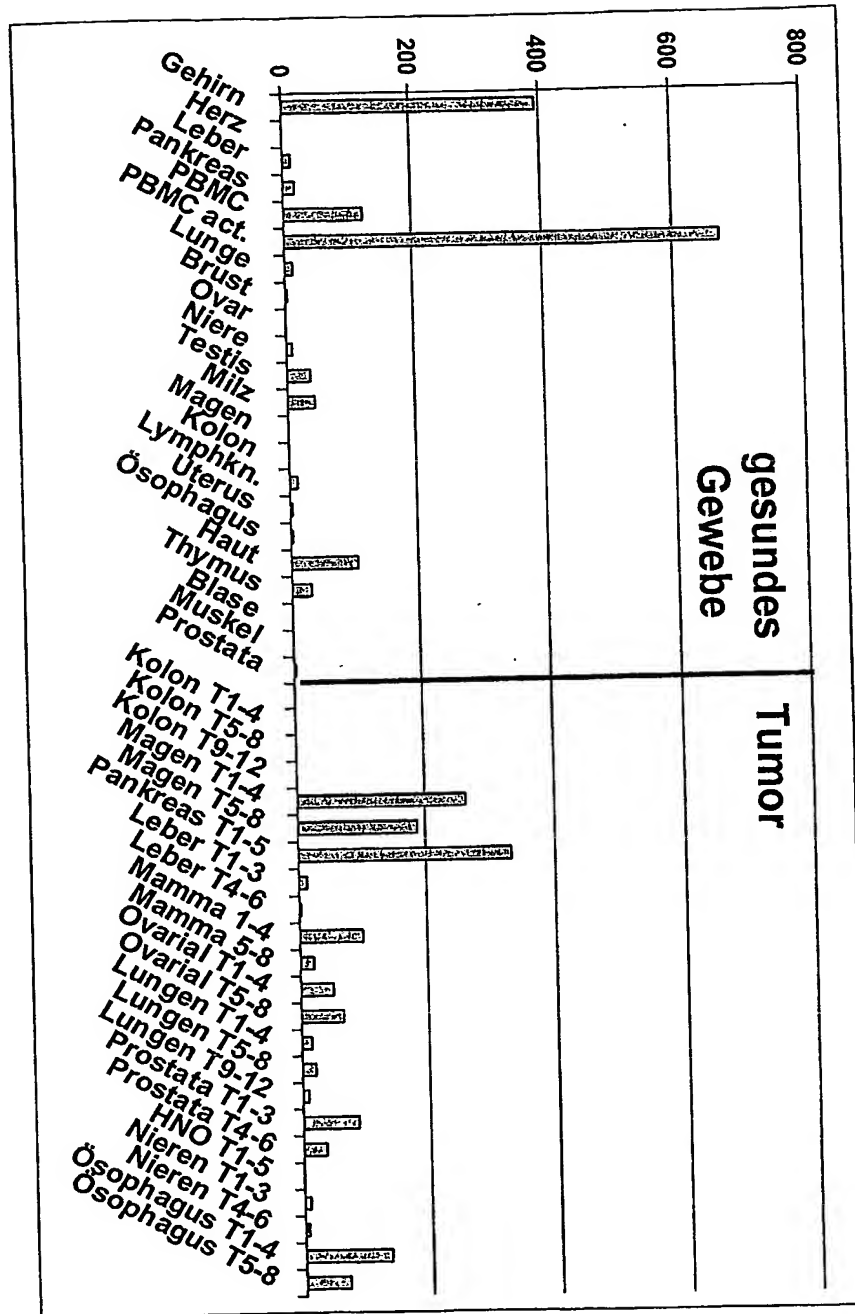
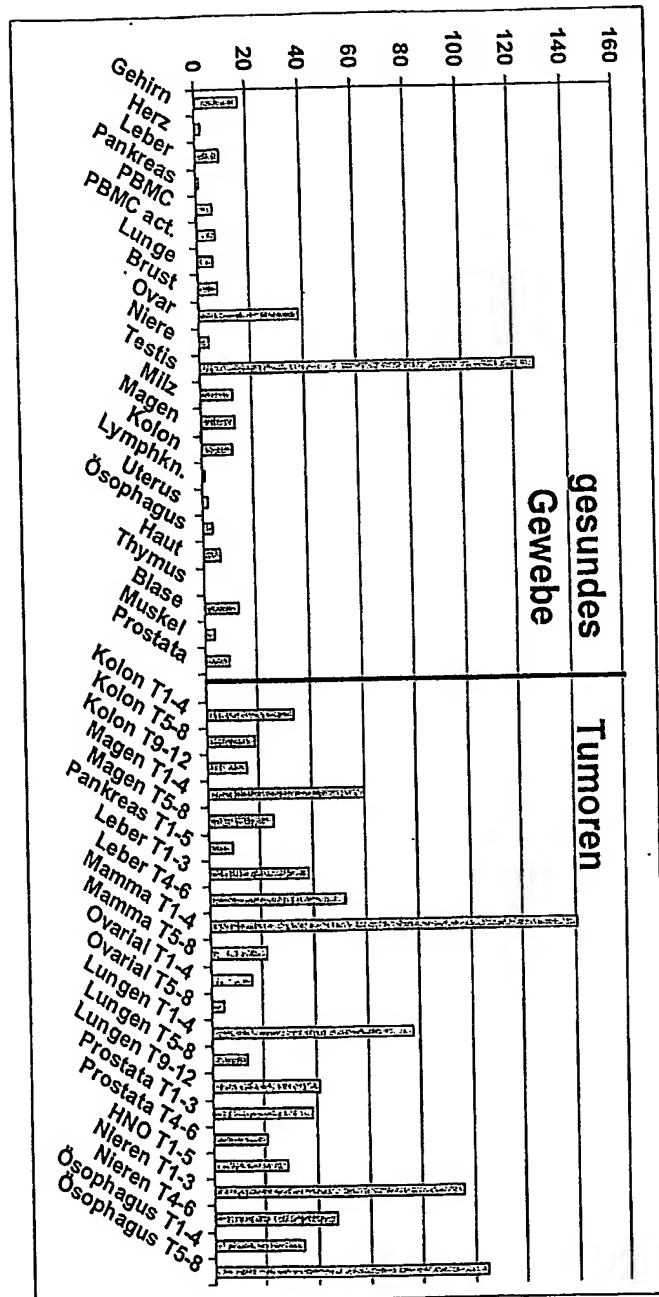


Abb. 40

A



B

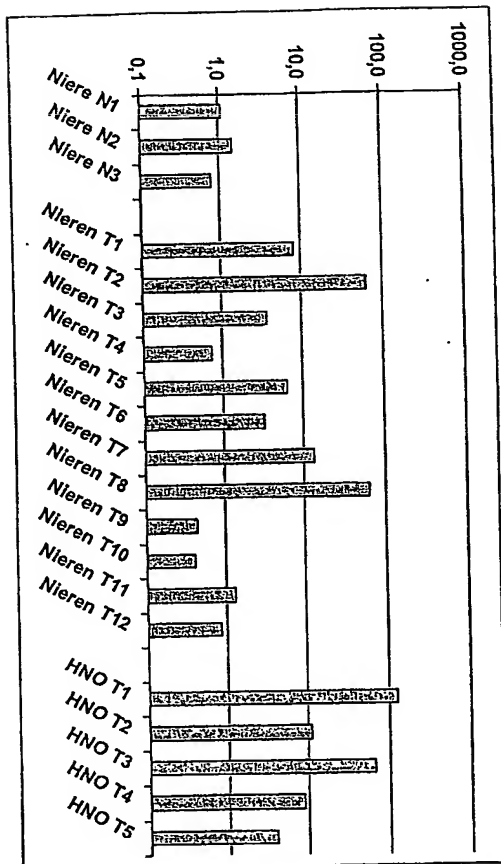


Abb. 41

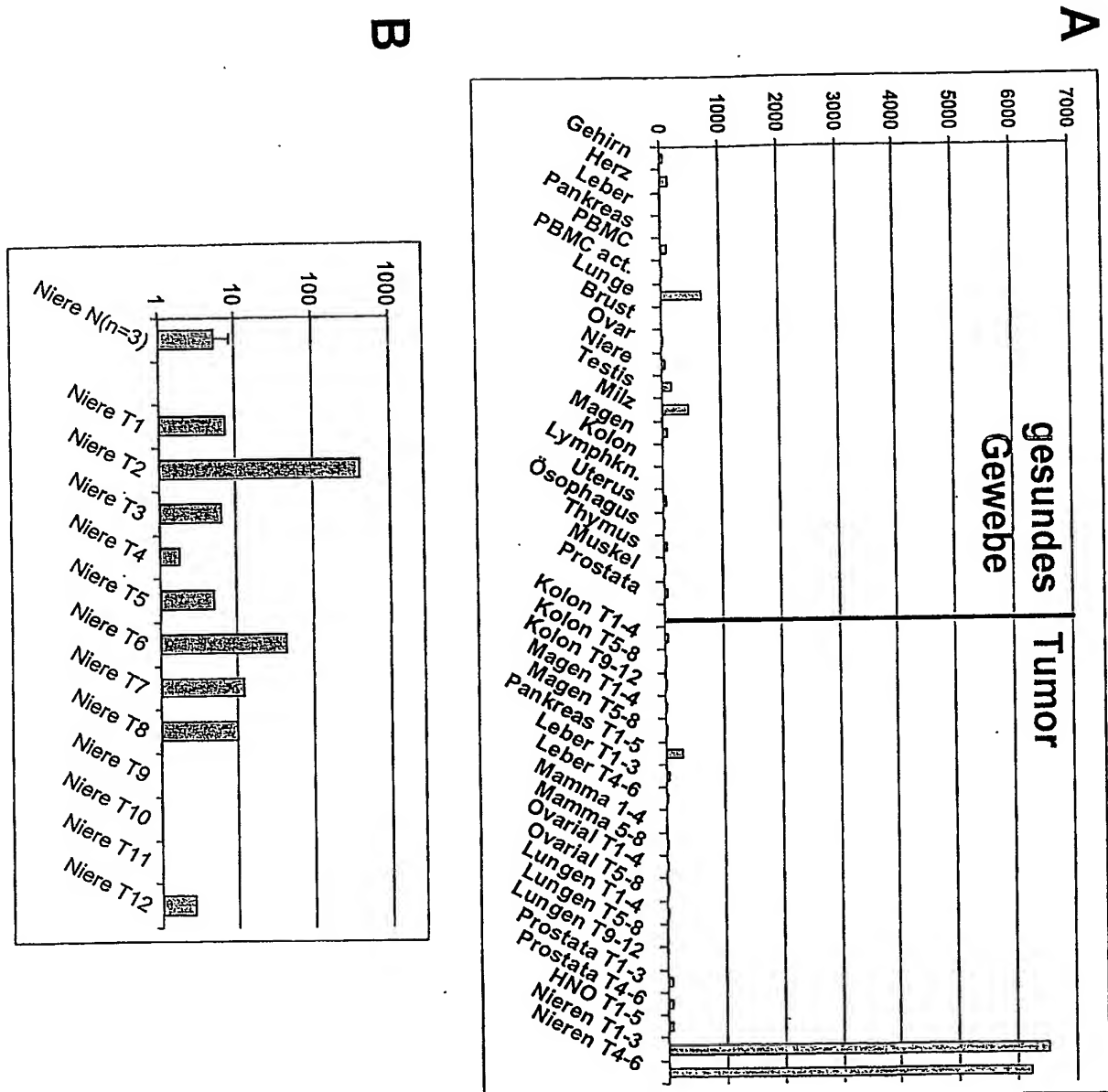


Abb. 42

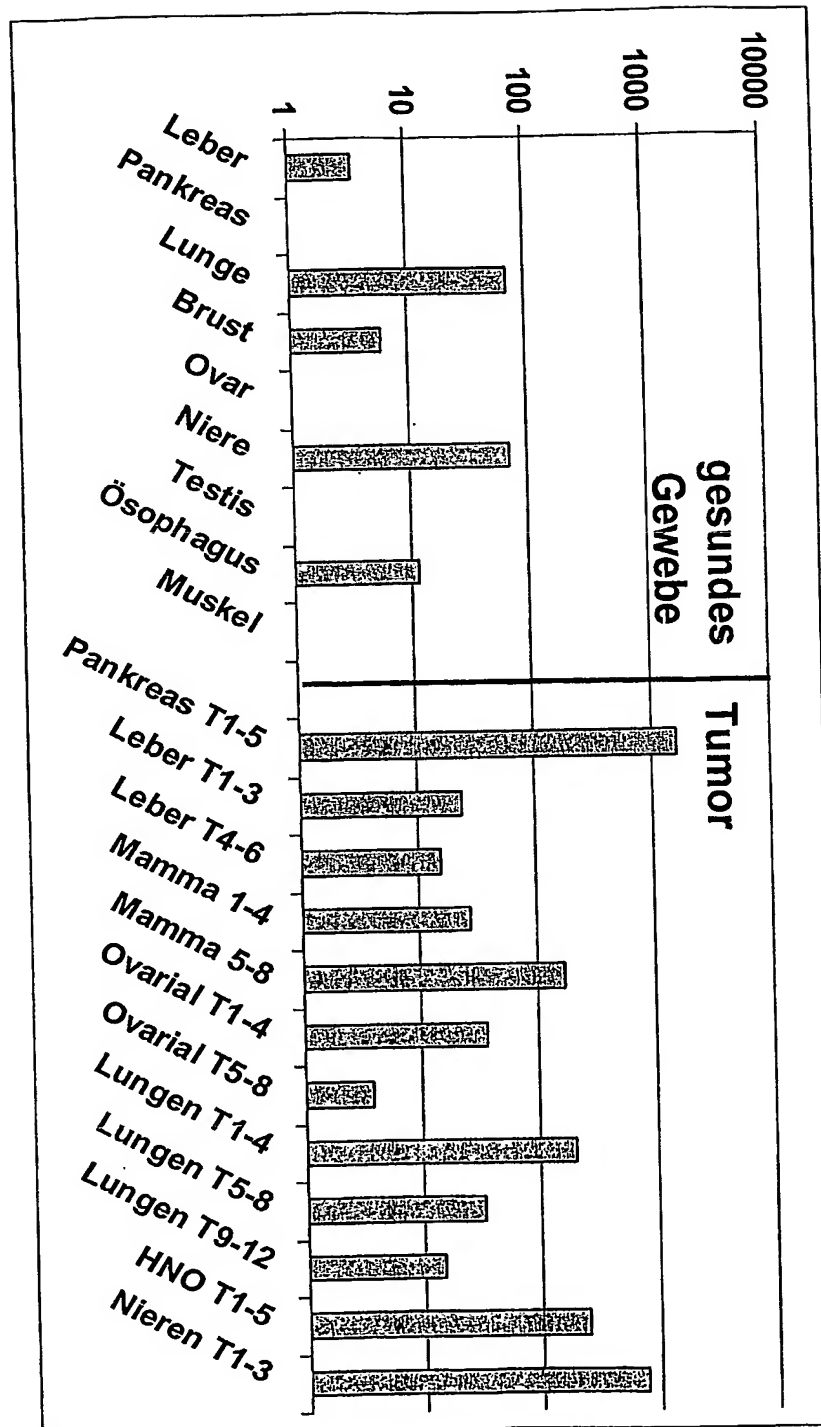
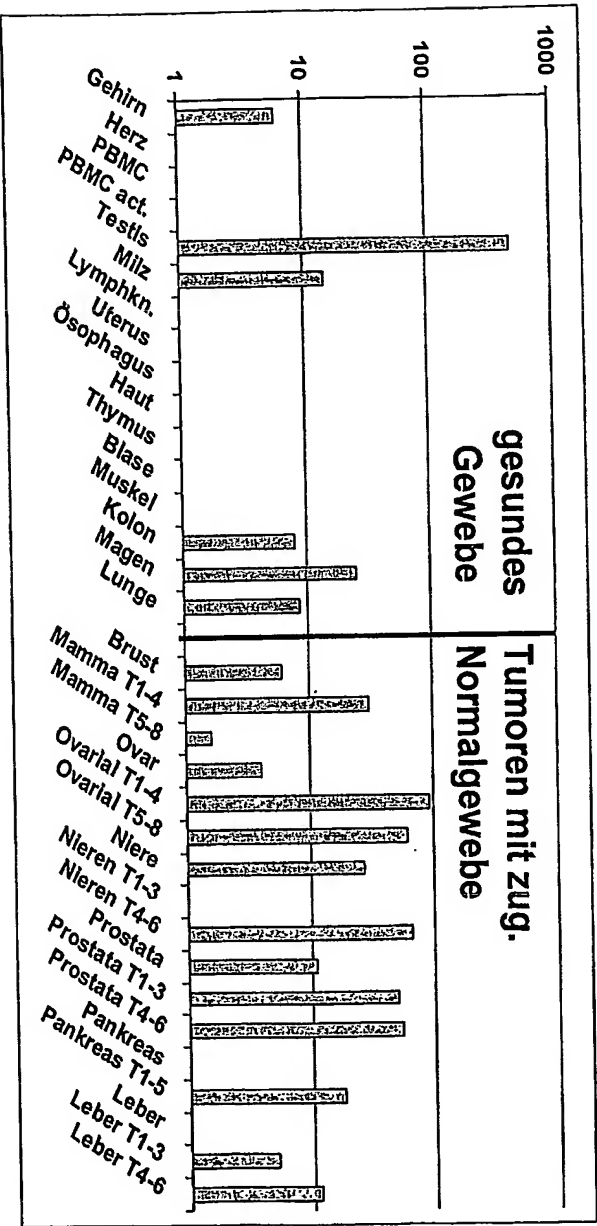


Abb. 43

A



B

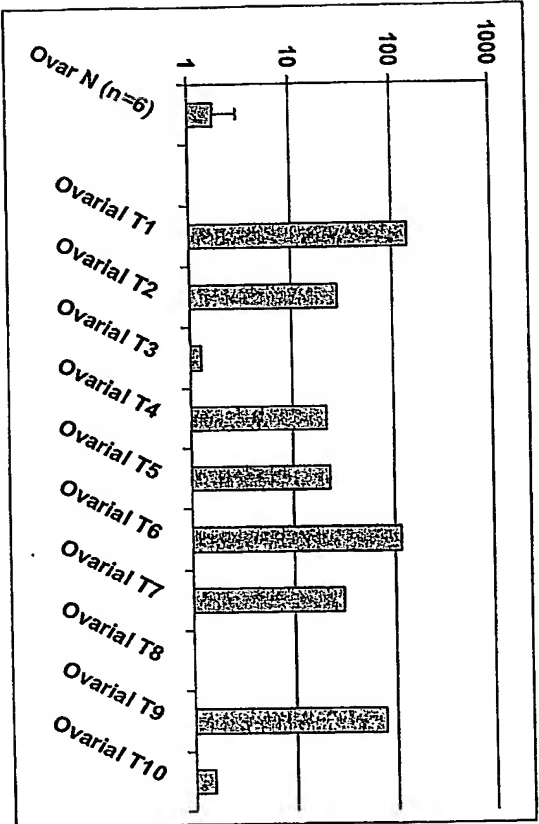


Abb. 44

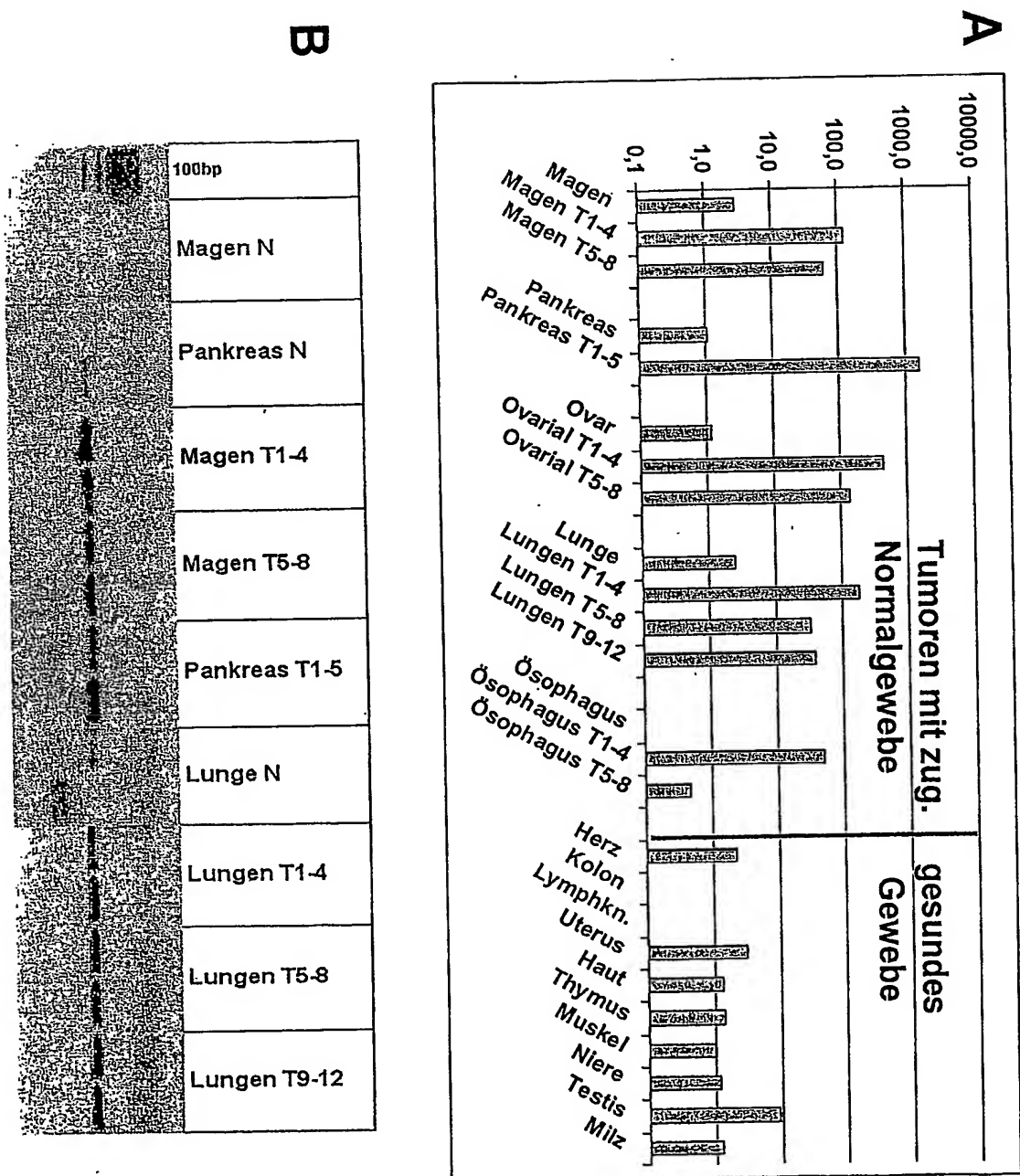


Abb. 45

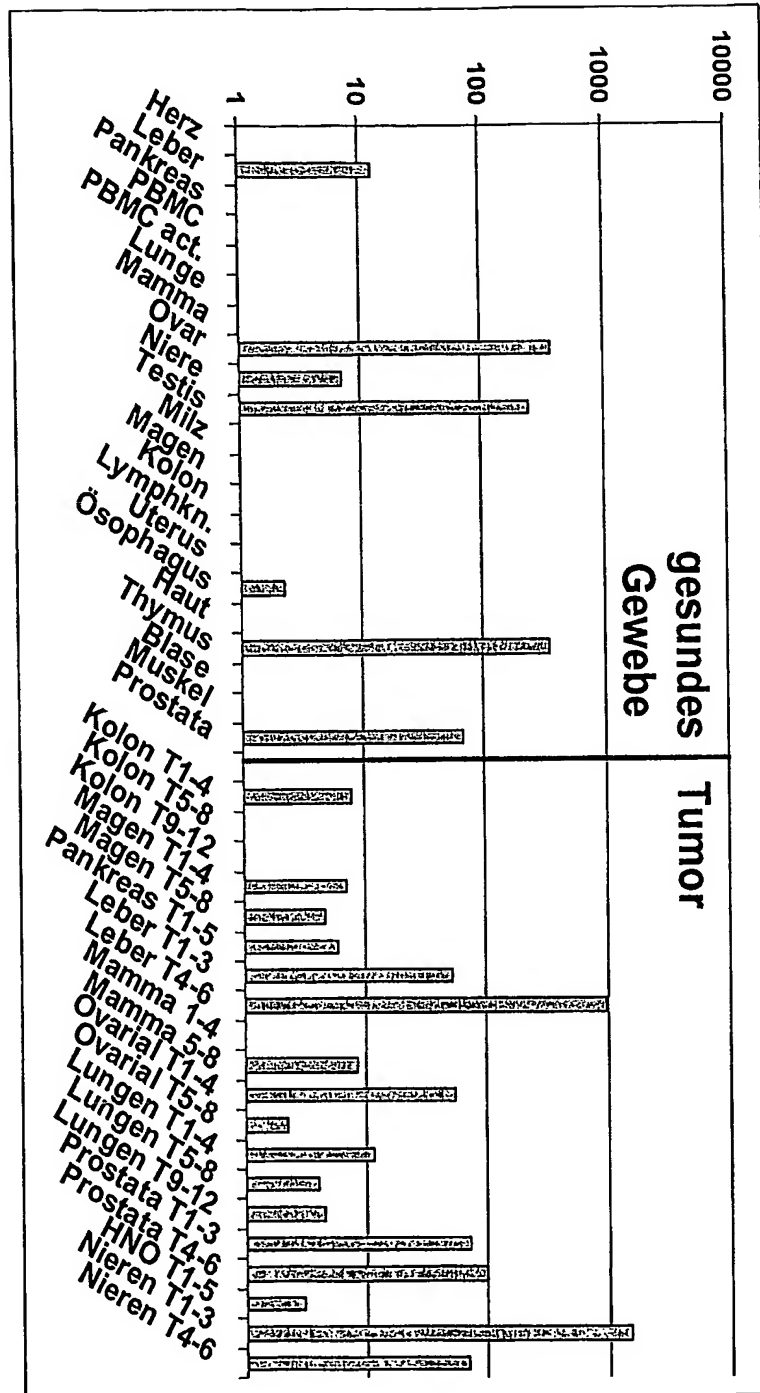


Abb. 46

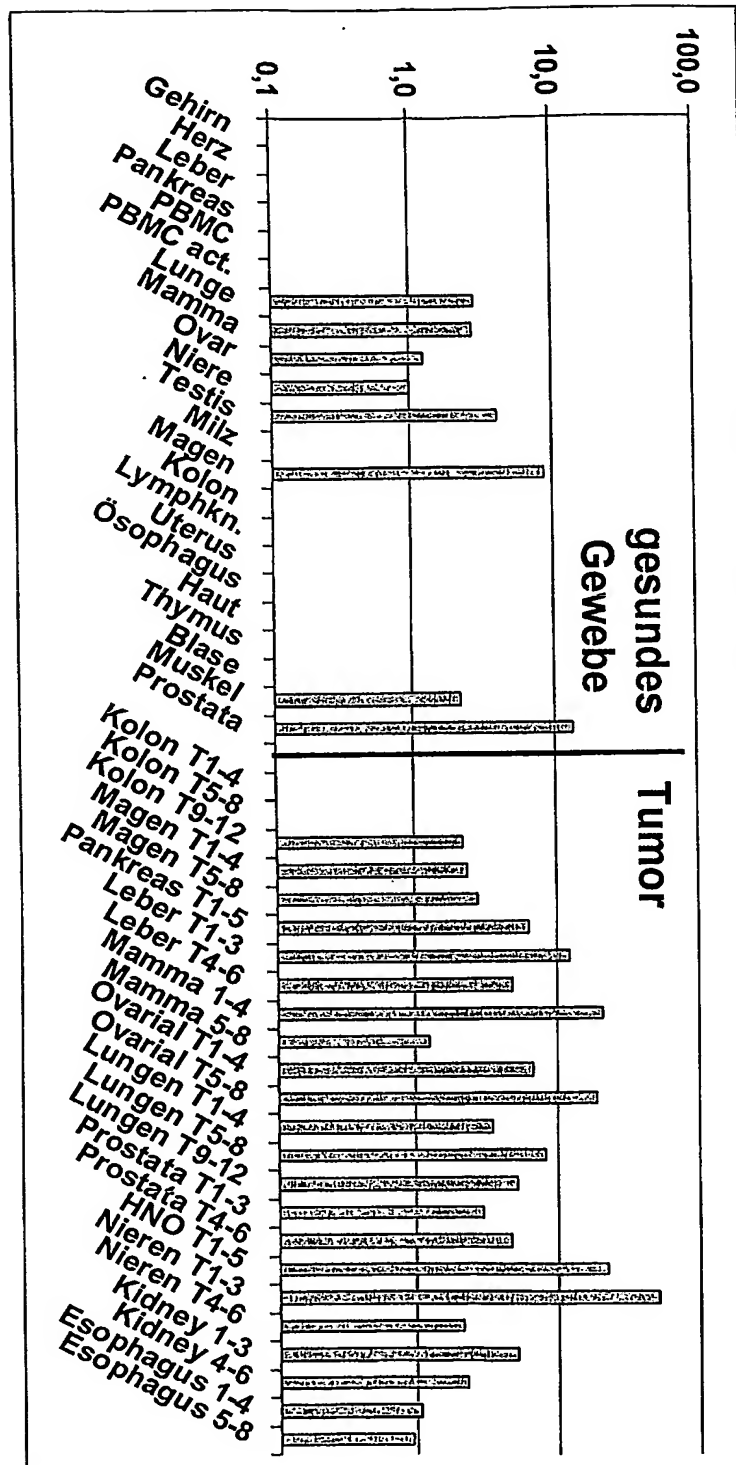


Abb. 47

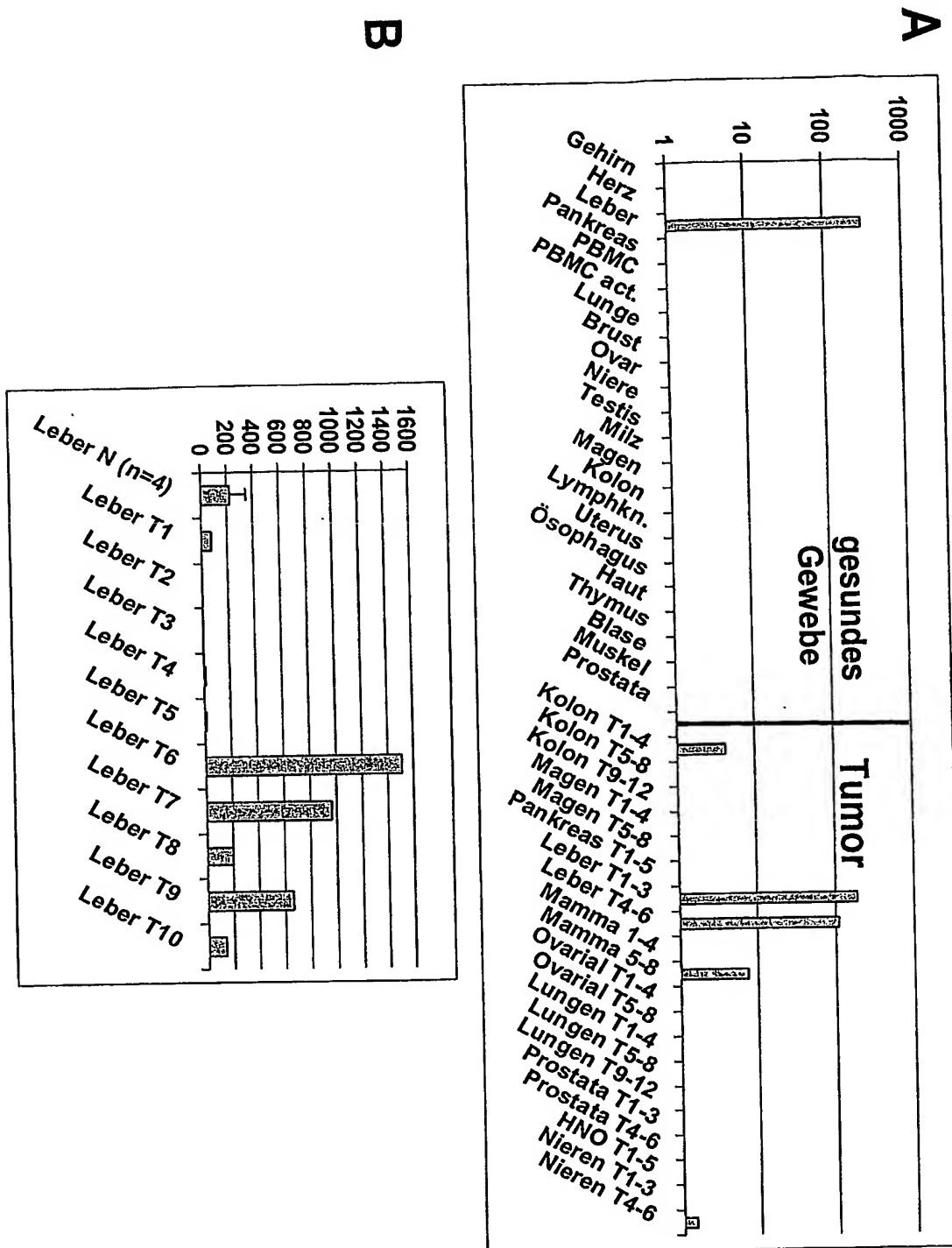


Abb. 48

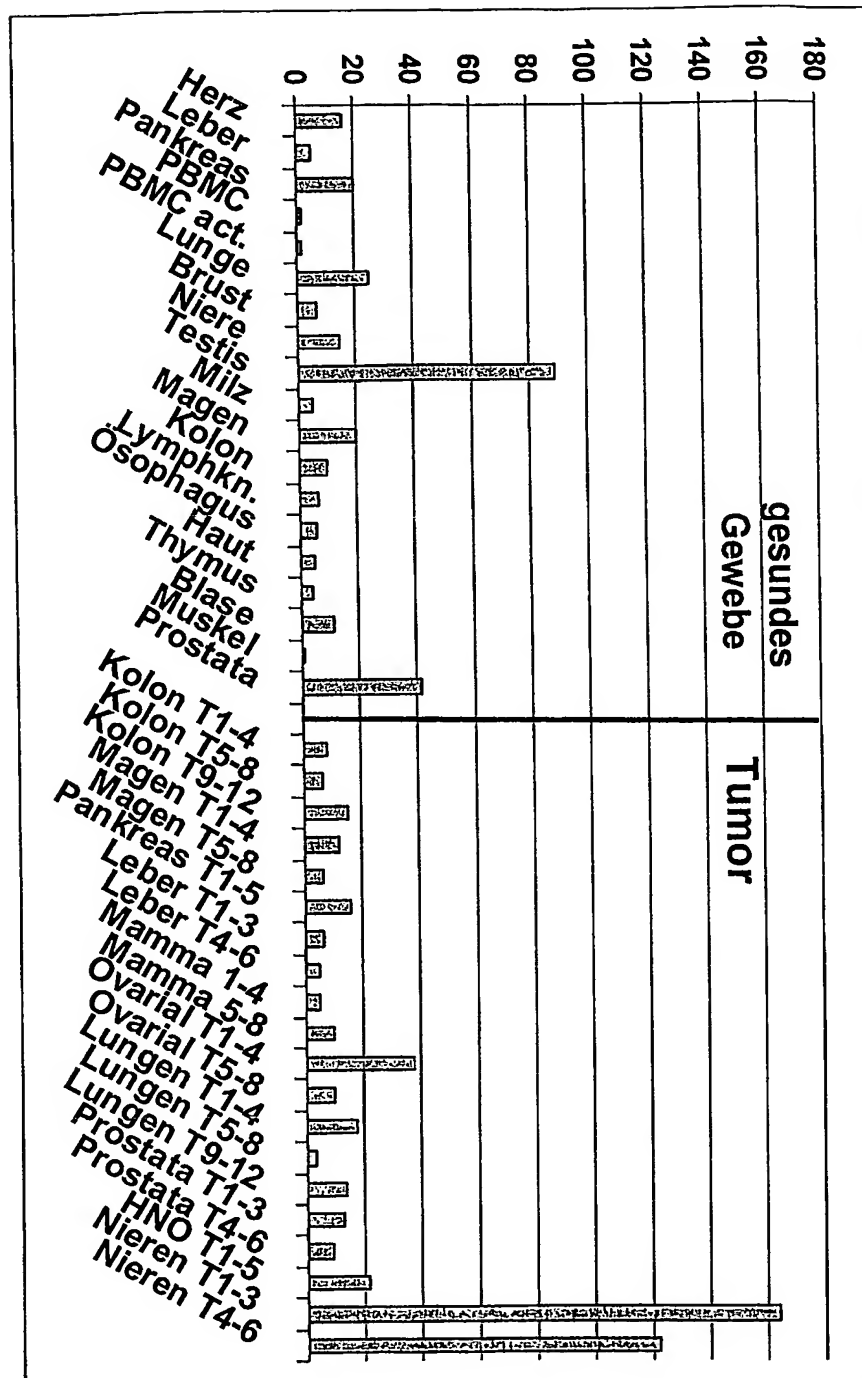
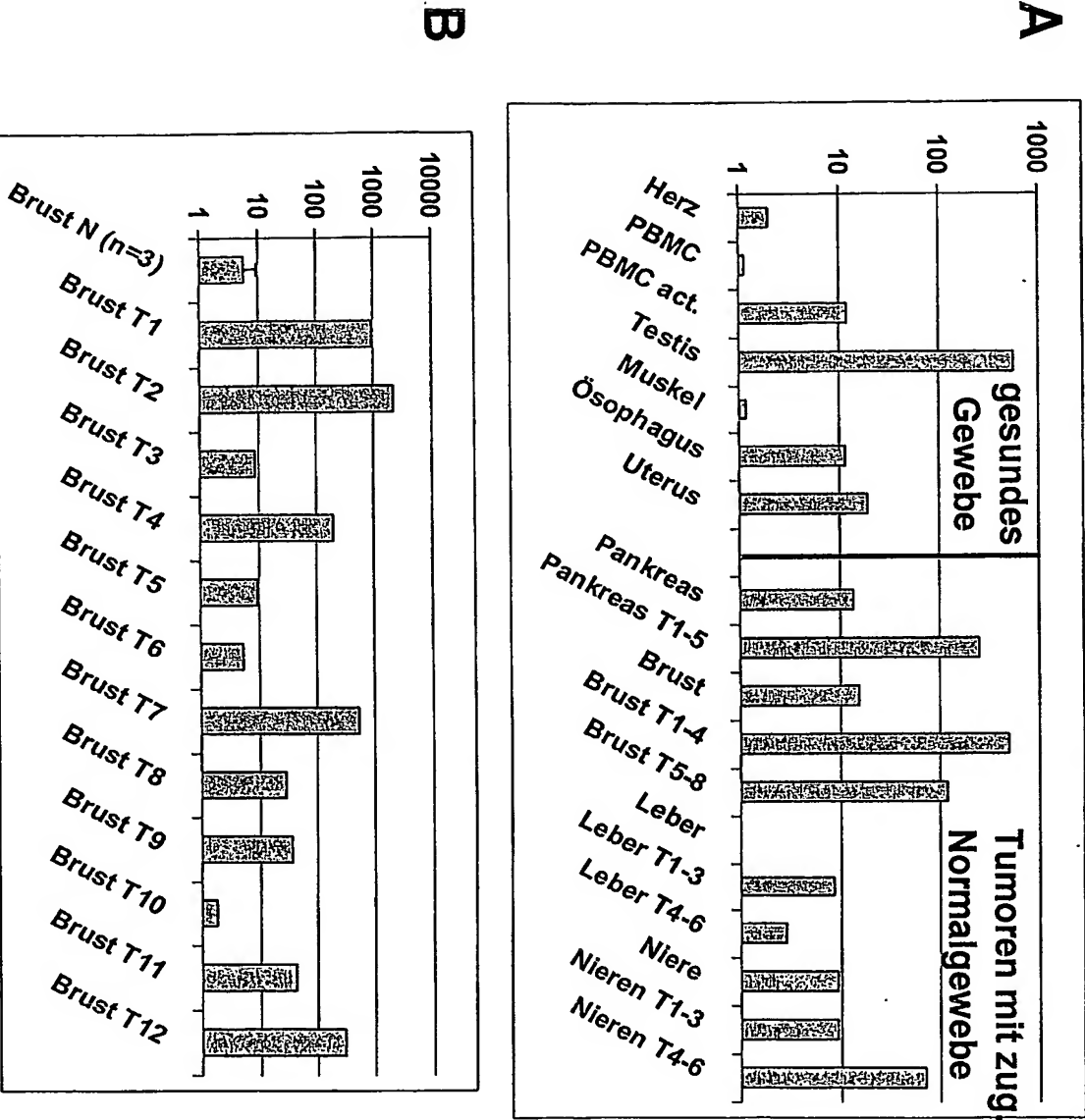


Abb. 49



342-10PCT.txt
SEQUENZPROTOKOLL

<110> Ganymed Pharmaceuticals AG

<120> Identifizierung von tumorassoziierten Zelloberflächen-Antigenen für die Diagnose und Therapie

<130> 342-10PCT

<150> DE 103 44 799.7

<151> 2003-09-26

<160> 312

<170> PatentIn Version 3.1

<210> 1

<211> 920

<212> DNA

<213> Homo sapiens

```

<400> 1
tctgtagagg ggaatggctg ctgtgtcatg ggggtgcatg agcagcccag tggagaggtg      60
cacttggtga gaaaccgatg cctctgcca ccacctgcac taacctgctg ggtctgagac      120
tgagccactt tggaagctga tcttgagca ccagtcaagc ccttagctgg ctgcagccac      180
agccaacaac aagactgcaa cctcctgggg gatcctgagc cagaatcccc tggctaaatt      240
gctccttgat tcttaaccca cagaaattgt gtaagacctc catcaggtgt cgacaaggaa      300
gatcccagta gggcaggaga caggagcacc tctgctgtgg ccaatgcagg aatgctggcc      360
atcattgctt ctgctgggcg actgagaagc atcaccact tccccagaac cttttttacg      420
tggagtga aa actttaagg gctgtccagc taaacctcca acctccagat cccatgcca a      480
tttctctgct tctgcaaaag gacttcaagt gaaagacatc tgcagctgtg aacgggggta      540
aaacctccc tgccccaggc cccaagcaag gatttccta gcggggagga aggtagaatc      600
gagagacctc taacctggg agaggaggga gggaaatctc cgaggaccag ggttatgcaa      660
caacacaagg gaagtacctg ctgggttctg ggggttgggg aaggaaaatc cctactgccc      720
caagagccag ccccgaaacc aaggcacagc ttatactggc cccggggcct gggggggcac      780
gaaaaccttg aaaaaggggc gccttccag cttccccggg ggtaagggtt ttacccccca      840
gagggggggg gaaaaatccg agtgggatct ttccaaccg ccgaagacta aaacctttaa      900
acccccaaag aaaccttcta                                     920

```

<210> 2

<211> 88

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

```

Arg Arg Phe Leu Trp Gly Phe Lys Gly Phe Ser Leu Arg Arg Leu Gly
1      5      10      15

```

```

Lys Ile Pro Leu Gly Phe Phe Pro Pro Pro Leu Gly Gly Lys Ala Leu
20      25      30

```

342-10PCT.txt

Thr Pro Gly Glu Ala Gly Lys Ala Pro Leu Phe Gln Gly Phe Arg Ala
 35 40 45

Pro Pro Gly Pro Gly Ala Ser Ile Ser Cys Ala Leu Gly Ser Gly Leu
 50 55 60

Ala Leu Gly Ala Val Gly Ile Phe Leu Pro Gln Pro Pro Glu Pro Ser
 65 70 75 80

Arg Tyr Phe Pro Cys Val Val Ala
 85

<210> 3
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 3
 gcagccacag ccaacaacaa ga 22

<210> 4
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 4
 acagcagagg tgctcctgtc tcctg 25

<210> 5
 <211> 2856
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 5
 atggccaaaa gaaatctcag cactgtgaca gagttcattc ttgtagtctt cacagatcac 60
 cctgaactgg cagttccact cttcctagtg tttctcagtt tctatcttgt cacttttctg 120
 ggggaatggg ggatgatcat tctaatacaa gtggatgccc aactccacac ccccggtgtac 180
 ttcttcctga gccaccttgc tttcctggat gcctgctgtg cctcagtaat caccctcag 240
 attctggcca cactggccac agacaagaca gttatctcct atggctgccg tgctgtgcag 300
 ttctctttct tcaccatag tgcaggcaca gagtggtacc tgctgtcagt gatggcctat 360
 gaccgctttg ttgccattag caatccactg cactgtaaca tgaccatgac tccaggtacc 420
 tgcaggggtct ttttggccag tgccttcac tgtgggggtgt caggggccat tctgcatacc 480
 acgtgcacct tcaccctctc cttctgttgt gacaatcaga tcaacttctt cttctgtgac 540
 ctcccacccc tgctgaagct cgcctgcagc agcatgacac aaactgagat tgtcattctc 600

342-10PCT.txt

ctttgtgcaa aatgcatggt cctagccaat gtcattggtta tcctgatctg ctacatgctc	660
attatcagag ccattttgag ggtgaagtcg gcaggaggcc tcctgatagc atctgctcat	720
ttcgaatcat atgtatatga gacaggcatc aactacaaca cagtttatgg ctcaggaaag	780
gcagtagggg ggtcctggag gagcctgcgg gaaaccaacc acatgagacc aggaataact	840
tcaaaacact cagcagccca gctgcatcaa tgcctcatcc agcaagttgg caggtggccc	900
ttgcagagca tgccttccc cgtttctgca gggccacctt ataagtcagt gcagcctctc	960
cctggagacc cccggcctct cctgtgcatc accggattat ttctgacttt gaagatgatg	1020
gggtgtgggc ccaggaggcc caggacagg aagtctgact tcttcataaa cacagaccct	1080
ggtgcagggt caccagaaga acagagggtg ggatgggaag ggcaccttc cactcctat	1140
accctggggc tgtctctgcc agtcaacttc ggcctgaaat gtccatgggtg gacactatct	1200
ggacccccag ctacctgcca acgtccagac ctgcagacac cttctccacc aaaggagata	1260
tgttcatccg ggctgcgacc cttacacac agcgtggac cagacagaag tcaagttcca	1320
gcagcctccg gagcagccac tatgctgaca aaggggtgc ccgacatcac tgtgggactg	1380
cagatttatg actcctgcat ctcagggatc caggctctgg ggagcacctt ggccctgctg	1440
tccaatcagc ttccaccac aaccaactat gcttgtggct cccagcaaca tctcctgggc	1500
gtggttgag ggatgacctt cctggagtca gagccatgt ctgagctgct ctccatctac	1560
agagtccctc agggccaaag actcacaaa aactttgaag taaaagaact tgtctgcaca	1620
tatctggtag gacagcttcc ttatggcctg gtcagttatg acaacagcaa ctttgagtgg	1680
ctggatcagc agctgcagaa gcagatcggg ggagaggac ttcctgttgg cgctgcgccc	1740
agccgtgtag ccaggcaaca gtctgatgag gaagctgtgg gaggagtgc gggatacagg	1800
tggcttgat taggggcttc catcaaagt gccagagaag gggcttggca tcgcacaggg	1860
ctggagaaca tgaccactgc ccacctgtct gccttcaaac ttcctgatct aactgccact	1920
taccaagcct acctggcagc caaagccctg tgggttgctt atcagaactt gatgtcctgc	1980
tctgagagag agggaccatt cctgggaggc acgtatgcca atgcatggga agccaggctt	2040
tctcaggtta acttcaccac caaagcccaa gaagaggttt tcttcgcaa agatggggaa	2100
gtgctgacaa cgtttgacat taaaacatc tatgttctcc cagacctgtc aggacagaca	2160
gccattgttg gacactttga cttcagagca cttcttgaa aagagcttct gttggatgac	2220
agcgcaattg tctgggcaga aggaccctta aagattagag ctgagagaac cctaagaacc	2280
aagaccacac agcacctctc acatcccaag ctccaggagt cccttcctct gtctgcaacg	2340
aaaaacgtcc tgtggaaacc aggaagtcaa ccctatttga gaagtcaaaa tgctgctaca	2400
aaagccttcc ctgaccaga agagaaatcg caatgtcacc agtttctctt tctcccttca	2460
gatagtgttg catgtcagaa gtgctctgac aaccagtggc ccaatgtgca gaagggcgag	2520
tgcatcccca aaacccttga cttcttgttc tatcacaagc cccttgacac agcgttggct	2580
gtctgcacag ccctgctctt tctccttgcc ctggccatct taggcatctt ccatgttgtc	2640

342-10PCT.txt

tgctcctgtg tctgggtgtc cttcatacct gcccacatgc atgcccacag caaagacacc	2700
atggccatgg aggtctttgt catcttggca tcagcaggag gcctcatgtc ctccctcttc	2760
ttttccaaat gctacatcat ccttctccat cctgaaaaga acacaaaaga ccaaattgtt	2820
ggccggcatc atcgcaagtg ggaaaaactg aagtga	2856

<210> 6
 <211> 951
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 6

Met	Ala	Lys	Arg	Asn	Leu	Ser	Thr	Val	Thr	Glu	Phe	Ile	Leu	Val	Val
1				5					10				15		
Phe	Thr	Asp	His	Pro	Glu	Leu	Ala	Val	Pro	Leu	Phe	Leu	Val	Phe	Leu
			20					25					30		
Ser	Phe	Tyr	Leu	Val	Thr	Phe	Leu	Gly	Asn	Gly	Gly	Met	Ile	Ile	Leu
		35					40					45			
Ile	Gln	Val	Asp	Ala	Gln	Leu	His	Thr	Pro	Val	Tyr	Phe	Phe	Leu	Ser
	50					55					60				
His	Leu	Ala	Phe	Leu	Asp	Ala	Cys	Cys	Ala	Ser	Val	Ile	Thr	Pro	Gln
65					70					75					80
Ile	Leu	Ala	Thr	Leu	Ala	Thr	Asp	Lys	Thr	Val	Ile	Ser	Tyr	Gly	Cys
			85						90					95	
Arg	Ala	Val	Gln	Phe	Ser	Phe	Phe	Thr	Ile	Cys	Ala	Gly	Thr	Glu	Cys
			100					105					110		
Tyr	Leu	Leu	Ser	Val	Met	Ala	Tyr	Asp	Arg	Phe	Val	Ala	Ile	Ser	Asn
		115					120					125			
Pro	Leu	His	Cys	Asn	Met	Thr	Met	Thr	Pro	Gly	Thr	Cys	Arg	Val	Phe
	130					135					140				
Leu	Ala	Ser	Ala	Phe	Ile	Cys	Gly	Val	Ser	Gly	Ala	Ile	Leu	His	Thr
145					150					155					160
Thr	Cys	Thr	Phe	Thr	Leu	Ser	Phe	Cys	Cys	Asp	Asn	Gln	Ile	Asn	Phe
				165					170					175	
Phe	Phe	Cys	Asp	Leu	Pro	Pro	Leu	Leu	Lys	Leu	Ala	Cys	Ser	Ser	Met
			180					185					190		
Thr	Gln	Thr	Glu	Ile	Val	Ile	Leu	Leu	Cys	Ala	Lys	Cys	Met	Phe	Leu
		195					200					205			

5/223

342-10PCT.txt

Ala Asn Val Met Val Ile Leu Ile Cys Tyr Met Leu Ile Ile Arg Ala
 210 215 220

Ile Leu Arg Val Lys Ser Ala Gly Gly Leu Leu Ile Ala Ser Ala His
 225 230 235 240

Phe Asp Ala Tyr Val Tyr Glu Thr Gly Ile Asn Tyr Asn Thr Val Tyr
 245 250 255

Gly Ser Gly Lys Ala Val Gly Trp Ser Trp Arg Ser Leu Arg Glu Thr
 260 265 270

Asn His Met Arg Pro Gly Asn Thr Ser Lys His Ser Ala Ala Gln Leu
 275 280 285

His Gln Cys Leu Ile Gln Gln Val Gly Arg Trp Pro Leu Gln Ser Met
 290 295 300

Pro Phe Pro Val Ser Ala Gly Pro Pro Tyr Lys Ser Val Gln Pro Leu
 305 310 315 320

Pro Gly Asp Pro Arg Pro Leu Leu Cys Ile Thr Gly Leu Phe Leu Thr
 325 330 335

Leu Lys Met Met Gly Cys Gly Pro Arg Arg Pro Arg Asp Arg Lys Ser
 340 345 350

Asp Phe Phe Ile Asn Thr Asp Pro Gly Ala Gly Ser Pro Glu Glu Gln
 355 360 365

Arg Cys Gly Trp Glu Gly His Pro Ser His Ser Tyr Thr Leu Gly Leu
 370 375 380

Ser Leu Pro Val Asn Phe Gly Leu Lys Cys Pro Trp Trp Thr Leu Ser
 385 390 395 400

Gly Pro Pro Ala Thr Cys Gln Arg Pro Asp Leu Gln Thr Pro Ser Pro
 405 410 415

Pro Lys Glu Ile Cys Ser Ser Gly Leu Arg Pro Leu Thr His Ser Ala
 420 425 430

Gly Pro Asp Arg Ser Gln Val Pro Ala Ala Ser Gly Ala Ala Thr Met
 435 440 445

Leu Thr Lys Gly Leu Pro Asp Ile Thr Val Gly Leu Gln Ile Tyr Asp
 450 455 460

Ser Cys Ile Ser Gly Ile Gln Ala Leu Gly Ser Thr Leu Ala Leu Leu
 465 470 475 480

342-10PCT.txt

Ser Asn Gln Leu Pro₄₈₅ Pro Thr Thr Asn Tyr₄₉₀ Ala Cys Gly Ser Gln Gln
 His Leu Leu Gly₅₀₀ Val Val Gly Gly Met₅₀₅ Thr Phe Leu Glu Ser₅₁₀ Glu Pro
 Met Ser Glu₅₁₅ Leu Leu Ser Ile Tyr₅₂₀ Arg Val Pro Gln Gly₅₂₅ Gln Arg Leu
 Thr Lys₅₃₀ Asn Phe Glu Val Lys₅₃₅ Glu Leu Val Cys Thr Tyr Leu Val Gly
 Gln Leu Pro Tyr Gly Leu₅₅₀ Val Ser Tyr Asp Asn₅₅₅ Ser Asn Phe Glu Trp₅₆₀
 Leu Asp Gln Gln Leu₅₆₅ Gln Lys Gln Ile Gly₅₇₀ Gly Glu Gly Leu Pro₅₇₅ Val
 Gly Ala Ala Pro₅₈₀ Ser Arg Val Ala Arg₅₈₅ Gln Gln Ser Asp Glu₅₉₀ Glu Ala
 Val Gly Gly₅₉₅ Val Gln Gly Tyr Arg₆₀₀ Trp Ser Gly Leu Gly₆₀₅ Ala Ser Ile
 Gln Ser₆₁₀ Ala Arg Glu Gly Ala₆₁₅ Trp His Arg Thr Gly₆₂₀ Leu Glu Asn Met
 Thr Thr Ala His Leu Ser₆₃₀ Ala Phe Lys Leu Pro₆₃₅ Asp Leu Thr Ala Thr₆₄₀
 Tyr Gln Ala Tyr Leu₆₄₅ Ala Ala Lys Ala Leu₆₅₀ Trp Val Ala Tyr Gln₆₅₅ Asn
 Leu Met Ser Cys₆₆₀ Ser Glu Arg Glu Gly₆₆₅ Pro Phe Leu Gly Gly₆₇₀ Thr Tyr
 Ala Asn Ala Trp Glu Ala Arg Leu₆₈₀ Ser Gln Val Asn Phe₆₈₅ Thr Thr Lys
 Ala Gln Glu Glu Val Phe Phe₆₉₅ Ala Lys Asp Gly Glu₇₀₀ Val Leu Thr Thr
 Phe Asp Ile Lys Asn Ile₇₁₀ Tyr Val Leu Pro Asp₇₁₅ Leu Ser Gly Gln Thr₇₂₀
 Ala Ile Val Gly His₇₂₅ Phe Asp Phe Arg Ala₇₃₀ Pro Ser Gly Lys Glu₇₃₅ Leu
 Leu Leu Asp Asp₇₄₀ Ser Ala Ile Val Trp₇₄₅ Ala Glu Gly Pro Leu₇₅₀ Lys Ile

7/223

342-10PCT.txt

Arg Ala Glu Arg Thr Leu Arg Thr Lys Thr Thr Gln His Leu Ser His
 755 760 765

Pro Lys Leu Gln Glu Ser Leu Pro Leu Ser Ala Thr Lys Asn Val Leu
 770 775 780

Trp Lys Pro Gly Ser Gln Pro Tyr Leu Arg Ser Gln Asn Ala Ala Thr
 785 790 795 800

Lys Ala Phe Pro Asp Pro Glu Glu Lys Ser Gln Cys His Gln Phe Leu
 805 810 815

Phe Leu Pro Ser Asp Ser Val Ala Cys Gln Lys Cys Ser Asp Asn Gln
 820 825 830

Trp Pro Asn Val Gln Lys Gly Glu Cys Ile Pro Lys Thr Leu Asp Phe
 835 840 845

Leu Phe Tyr His Lys Pro Leu Asp Thr Ala Leu Ala Val Cys Thr Ala
 850 855 860

Leu Leu Phe Leu Leu Ala Leu Ala Ile Leu Gly Ile Phe His Val Val
 865 870 875 880

Cys Ser Cys Val Trp Val Ser Phe Ile Pro Ala His Met His Ala His
 885 890 895

Ser Lys Asp Thr Met Ala Met Glu Val Phe Val Ile Leu Ala Ser Ala
 900 905 910

Gly Gly Leu Met Ser Ser Leu Phe Phe Ser Lys Cys Tyr Ile Ile Leu
 915 920 925

Leu His Pro Glu Lys Asn Thr Lys Asp Gln Met Phe Gly Arg His His
 930 935 940

Arg Lys Trp Glu Lys Leu Lys
 945 950

<210> 7
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 7
 aggtggtgtg acgctgctgc ta

22

<210> 8
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

342-10PCT.txt

<220>

<223> oligonukleotid

<400> 8

tcttcttggg ctttgggtgg ga

22

<210> 9

<211> 543

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 9

ataaagcggg acaacacaga acttcccagt tacaccaggc atcctggccc aaagtttccc 60

aaatccaggc ggctagaggc cactgcttc ccaactacca gctgaggggg tccgtcccga 120

gaagggagaa gaggccgaag aggaaacatg aacttctatt tactcctagc gagcagcatt 180

ctgtgtgcct tgattgtctt ctggaaatat cgccgctttc agagaaacac tggcgaaatg 240

tcatcaaatt caactgctct tgcactagtg agaccctctt cttctgggtt aattaacagc 300

aatacagaca acaatcttgc agtctacgac ctctctcggg atattttaaa taatttccca 360

cactcaatag ccaggcagaa gcgaatattg gtaaacctca gtatggtgga aaacaagctg 420

gttgaactgg aacatactct acttagcaag ggtttcagag gtgcatcacc tcaccggaaa 480

tccacctaata agcgtacagg atgtaatgcc agtggtggaa atcattaaag acactttgag 540

tag 543

<210> 10

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Met Asn Phe Tyr Leu Leu Leu Ala Ser Ser Ile Leu Cys Ala Leu Ile
1 5 10 15Val Phe Trp Lys Tyr Arg Arg Phe Gln Arg Asn Thr Gly Glu Met Ser
20 25 30Ser Asn Ser Thr Ala Leu Ala Leu Val Arg Pro Ser Ser Ser Gly Leu
35 40 45Ile Asn Ser Asn Thr Asp Asn Asn Leu Ala Val Tyr Asp Leu Ser Arg
50 55 60Asp Ile Leu Asn Asn Phe Pro His Ser Ile Ala Arg Gln Lys Arg Ile
65 70 75 80Leu Val Asn Leu Ser Met Val Glu Asn Lys Leu Val Glu Leu Glu His
85 90 95Thr Leu Leu Ser Lys Gly Phe Arg Gly Ala Ser Pro His Arg Lys Ser
100 105 110

9/223

342-10PCT.txt

Thr

<210> 11
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 11
 gtgtgccttg attgtcttct gg

22

<210> 12
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 12
 cctggctatt gagtgtggg

19

<210> 13
 <211> 2761
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 13
 ctaggcctca gtctgtctgc atccaggtgc ttattaaaac agtgtgttgc tccacaccgc 60
 ctcgtgttgt ctgttggcgc gctctccggg ttccaaccaa tgcaagagcc ttggggctgg 120
 ccctgaaacc tgcgaggggc ttccgtccac gtccccagtg gacctaccac ccctccatct 180
 gggaaagcag gccacagcag ccggacaaag gaagctcctc agcctctagt cgcctctctg 240
 tgcattgcaca tcggtcactg atctcgccta ctggcacaga cgtgtttatc ggccaaactg 300
 accctcacaa aaagctacca ccgaagtggc caggccccta cactgtgata ctcagcacac 360
 caactgcagt gagagtccga ggactcccca actggatcca tcgcaccagg gtcaagctca 420
 cccccaaggc agcttcttcc tccaaaacat taacagctaa gtgtttgtct gggccaattt 480
 ctctaccaa gtttaaatta accaacattt ttttcttaaa accaaaacac aaggaagact 540
 aaccacgtgc ttccaggaat ggcctgtatc taccacaacca ctttctatac ctctcttcca 600
 accaaaagtc ttaatatggg aatatccctc accacgatcc taatactgtc agtagctgtc 660
 ctgctgtcca cagcagcccc tccgagctgc cgtgagtgtt atcagtcttt gcactacaga 720
 ggggagatgc aacaatactt tacttaccat actcatatag aaagatcctg ttatggaaac 780
 ttaatcgagg aatgtgttga atcaggaaag agttattata aagtaaagaa tctaggagta 840
 tgtggcagtc gtaatggggc tatttgcccc agagggaagc agtggctttg cttcaccaaa 900
 attggacaat ggggagtaaa cactcaggtg cttgaggaca taaagagaga acagattata 960

10/223

342-10PCT.txt

```

gccaaagcca aagcctcaaa accaacaact cccctgaaa atcgcccgcg gcatttccat 1020
tcctttatac aaaaactata agcagatgca tcccttccta agccaggaaa aaatctgttt. 1080
gtagatctag gagaaccatt gtgcttacca tgaatgtgtc caattgttgg gtatgcgggg 1140
gagctttatg agtgaacagt ggctgtggga cgggatatagac attccccctt acttacaggc 1200
atcccaaaac cccagactca ctttctactcc tcaggaatgc ccgcagtcct ggacacttac 1260
caaccagta tgagggacgg tgtgcatatc ccgcaagtgg actgataaaa cccatcgcg 1320
cgtaggtgaa aaccgcgtcac caaacctaa cagtcaatgc ctccatagct gagtggtggc 1380
caaggttacc ccctggagcc tggctctcctt ctaacttaag ctacctcaat tgtgtcttgt 1440
caaaaaaggc ctggtactgt acgaacacca ctaaccctta tgccgcatac ctccgcctaa 1500
gtgtactatg cgacaatcct aggaacacca gctgacaatg gactgccact gacggattcc 1560
tgtggatatg gggaaccag gcttactcac agctacctta tctactggcaa ggtacttgct 1620
tcctaggcac aattcaacct ggattctttt tacttccgaa gcaggcgggc aacaccctca 1680
gagtccttgt gtatgataac cagagaaaaa tgatccttgg aggtaggagg gagccaaaga 1740
ttgtgagagg acgagtggcc tctgcaacgg atcattgaat actatggtcc tgccacttgg 1800
gcagaggatg gttcatgggg ttatcgact cccatatata tgccaaatag agcgattaga 1860
ctacaagctg ttctagagat aatcactaac caaactgcct cagccctaga aatgctcgcg 1920
caacaacaaa accaaatgcg cgcggcaatt tatcaaaaca ggctggccct agactactta 1980
ttagcagaag aggggtgcggg ctgtggtaag tttaacatct ccaattgctg tcttaacata 2040
ggcaataatg gagaagagggt tctggaaatc gcttcaaaca tcagaaaagt agcccggtga 2100
ccagtccaaa cctgggagggt atgggaccca gcaaaccttc taggagggtg gttctctaata 2160
ttaggaggat taaaatgct ggtgggggaca gtcattttca tctactgggt cctcctgttt 2220
ctcccctgtg gtatcccatt aaaactcttg ttgaaactac agttaacctc ctgacaatcc 2280
agatgatgct cctgctacag cggcacgatg gataccaacc cgtctctcaa gaatacccca 2340
aaaattaagt ttttcttttt ccaagggtgcc cagccaccc ctatgtcacg cctgaagtag 2400
ttattgagaa agtcgtccct ttcccctttt ctataaccaa atagacagga atggaagatt 2460
ctcctcgggg cctgaaagct tgcgggatga ataactcctc ctcctcaggc ccagtcccaa 2520
ggtacaaact tgcaccagca gcaagatagc agaggcagga agagagctgg ctggaagaca 2580
cgtaccccct gaagatcaag agggaggtcg ccctgggtact acatagcagt cacgttaggc 2640
tgggacaatt cctgtttaca gaggactata aaaccctgc cccatcctca cttggggctg 2700
atgccatttt aggcctcagc ctgtctgcat gcaggcgctc attaaaacag catgttgctc 2760
c

```

<210> 14
 <211> 160
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

11/223

342-10PCT.txt

<400> 14

Met Ala Cys Ile Tyr Pro Thr Thr Phe Tyr Thr Ser Leu Pro Thr Lys
 1 5 10 15

Ser Leu Asn Met Gly Ile Ser Leu Thr Thr Ile Leu Ile Leu Ser Val
 20 25 30

Ala Val Leu Leu Ser Thr Ala Ala Pro Pro Ser Cys Arg Glu Cys Tyr
 35 40 45

Gln Ser Leu His Tyr Arg Gly Glu Met Gln Gln Tyr Phe Thr Tyr His
 50 55 60

Thr His Ile Glu Arg Ser Cys Tyr Gly Asn Leu Ile Glu Glu Cys Val
 65 70 75 80

Glu Ser Gly Lys Ser Tyr Tyr Lys Val Lys Asn Leu Gly Val Cys Gly
 85 90 95

Ser Arg Asn Gly Ala Ile Cys Pro Arg Gly Lys Gln Trp Leu Cys Phe
 100 105 110

Thr Lys Ile Gly Gln Trp Gly Val Asn Thr Gln Val Leu Glu Asp Ile
 115 120 125

Lys Arg Glu Gln Ile Ile Ala Lys Ala Lys Ala Ser Lys Pro Thr Thr
 130 135 140

Pro Pro Glu Asn Arg Pro Arg His Phe His Ser Phe Ile Gln Lys Leu
 145 150 155 160

<210> 15

<211> 21

<212> DNA

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> oligonukleotid

<400> 15

cctctagtcg cctctctgtg c

.21

<210> 16

<211> 17

<212> DNA

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> oligonukleotid

<400> 16

accctggtgc gatggat

.17

<210> 17

<211> 1635

12/223

342-10PCT.txt

<212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 17
 gcctgtccct gccttaagtg cctactggat cccgggagcc tgggctgggg cctgggcact 60
 gcttcctcct tggccctca ggcccttgga agcagagaga gaacctcttg cagatcccag 120
 gctcgtcccc agcacagcag acaccaggaa ggtggccaga gcctcactga gccgaaccga 180
 cggccgcccc cccacccagg ctggagccat ggataaattc cgcattgctct tccagcactt 240
 ccagtcaagc tcggagtcgg tgatgaatgg catctgcctg ctgctggctg cggtcaccgt 300
 caagctgtac tcctcctttg acttcaactg tccctgcctg gtgcactaca atgcactcta 360
 cggcctgggg ctgctgctga cgcctcgct cgccctgttt ctctgcggcc tcctcgccaa 420
 ccggcagtcgt gtggtgatgg tcgaggagtg gcgcggggcc gcagggcacc ggagggaagga 480
 cccaggcatc atcaggtaca tgtgctcctc tgtgctgcag agggcgctgg ccgccccct 540
 ggtctggatc ctgctggccc tccttgacgg gaagtgtctc gtgtgtgcct tcagcagctc 600
 tgtggaccct gagaagtttc tggactttgc caacatgacc cccagccagg tacagctctt 660
 cctggccaag gttccctgca aggaggatga gctggtcagg gatagccctg ctcggaaggc 720
 agtgtctcgc tacctgcggt gcctgtcaca ggccatcggc tggagcgtca ccctgctgct 780
 gatcatcgcg gccttcctgg cccgctgcct gaggccctgc ttcgaccaga cagtcttcct 840
 gcagcgcaga tactggagca actacgtgga cctggagcag aagctcttcg acgagacctg 900
 ctgtgagcat gcgcgggact tcgcgacccg ctgctgctg cacttctttg ccagcatcg 960
 gagtgagctg caggcgcggg ggctgcgccg gggcaatgca ggcaggagac tcgagctccc 1020
 cgcagtcct gagccccag aaggcctgga tagtggaagt ggaaggccc acctgcgcgc 1080
 aatctccagc cgggagcagg tggaccgcct cctaagcacg tggtagtcca gcaagccgcc 1140
 gctggacctg gctgcatccc ccgggctctg cgggggtggc cttagccacc gcgcccctac 1200
 cttggcactg ggcacgaggc tgtcacaaca caccgacgtg tagggctctg gccaggcttg 1260
 aagcggcagt gttcgcaggt gaaatgccgc gctgacaaag ttctggagtc tttccaggcc 1320
 gtgggggacc cacggcaggc accctaagtc ttgttagcct cctttttaaa gtagcccaat 1380
 ctctgcctag tttctgggtg tggcctccag cgcgcttcac aaactttaat gtggaetcgg 1440
 ttcaccgagg gccttggtta atacaggttc agacagtgtg gccaggaccg agtctgagat 1500
 tctgcatttt aaacaagctc ctggaggctg atgtgctttt ggtcagtga ccaaactttg 1560
 agtagcaaga atctaagtaa atctgccatg ggttctgggt tctagatgtc aattctaaat 1620
 aataataatg acctt 1635

<210> 18
 <211> 344
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 18

342-10PCT.txt

Met Asp Lys Phe Arg Met Leu Phe Gln His Phe Gln Ser Ser Ser Glu
 1 5 10 15

Ser Val Met Asn Gly Ile Cys Leu Leu Leu Ala Ala Val Thr Val Lys
 20 25 30

Leu Tyr Ser Ser Phe Asp Phe Asn Cys Pro Cys Leu Val His Tyr Asn
 35 40 45

Ala Leu Tyr Gly Leu Gly Leu Leu Leu Thr Pro Pro Leu Ala Leu Phe
 50 55 60

Leu Cys Gly Leu Leu Ala Asn Arg Gln Ser Val Val Met Val Glu Glu
 65 70 75 80

Trp Arg Arg Pro Ala Gly His Arg Arg Lys Asp Pro Gly Ile Ile Arg
 85 90 95

Tyr Met Cys Ser Ser Val Leu Gln Arg Ala Leu Ala Ala Pro Leu Val
 100 105 110

Trp Ile Leu Leu Ala Leu Leu Asp Gly Lys Cys Phe Val Cys Ala Phe
 115 120 125

Ser Ser Ser Val Asp Pro Glu Lys Phe Leu Asp Phe Ala Asn Met Thr
 130 135 140

Pro Ser Gln Val Gln Leu Phe Leu Ala Lys Val Pro Cys Lys Glu Asp
 145 150 155 160

Glu Leu Val Arg Asp Ser Pro Ala Arg Lys Ala Val Ser Arg Tyr Leu
 165 170 175

Arg Cys Leu Ser Gln Ala Ile Gly Trp Ser Val Thr Leu Leu Leu Ile
 180 185 190

Ile Ala Ala Phe Leu Ala Arg Cys Leu Arg Pro Cys Phe Asp Gln Thr
 195 200 205

Val Phe Leu Gln Arg Arg Tyr Trp Ser Asn Tyr Val Asp Leu Glu Gln
 210 215 220

Lys Leu Phe Asp Glu Thr Cys Cys Glu His Ala Arg Asp Phe Ala His
 225 230 235 240

Arg Cys Val Leu His Phe Phe Ala Ser Met Arg Ser Glu Leu Gln Ala
 245 250 255

Arg Gly Leu Arg Arg Gly Asn Ala Gly Arg Arg Leu Glu Leu Pro Ala
 260 265 270

342-10PCT.txt

Val Pro Glu Pro Pro Glu Gly Leu Asp Ser Gly Ser Gly Lys Ala His
 275 280 285

Leu Arg Ala Ile Ser Ser Arg Glu Gln Val Asp Arg Leu Leu Ser Thr
 290 295 300

Trp Tyr Ser Ser Lys Pro Pro Leu Asp Leu Ala Ala Ser Pro Gly Leu
 305 310 315 320

Cys Gly Gly Gly Leu Ser His Arg Ala Pro Thr Leu Ala Leu Gly Thr
 325 330 335

Arg Leu Ser Gln His Thr Asp Val
 340

<210> 19
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 19
 gaggaaggac ccaggcatca 20

<210> 20
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 20
 gaaggcacac acgaagcact 20

<210> 21
 <211> 4556
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 21
 gcggccgccc cattcccaga ccggccgcca gccatctg ttagctcccg ccgctccgcg 60
 ccgcccggga gtcgggagcc gcggggaacc gggcacctgc acccgctctt gggagtgagt 120
 ggttccagct ggtgcctggc ctgtgtctct tggatgccct gtggcttcag tccgtctcct 180
 gttgcccacc acctcgtccc tgggccgcct gataccccag cccaacagct aaggtgtgga 240
 tggacagtag ggggctggct tctctcactg gtcaggggtc ttctcccctg tctgcctccc 300
 ggagctagga ctgcagaggg gcctatcatg gtgcttgag gccccctggc tgtctcgtg 360
 ttgctgcca gcctcacact gctgggtgtcc cacctctcca gctcccagga tgtctccagt 420
 gagcccagca gtgagcagca gctgtgcgcc cttagcaagc accccaccgt ggcctttgaa 480
 gacctgcagc cgtgggtctc taacttcacc taccctggag cccgggattt ctcccagctg 540

342-10PCT.txt

gctttggacc cctccgggaa ccagctcatc gtgggagcca ggaactacct cttcagactc	600
agccttgcca atgtctctct tcttcaggcc acagagtggg cctccagtga ggacacgcgc	660
cgctcctgcc aaagcaaagg gaagactgag gaggagtgtc agaactacgt gcgagtcctg	720
atcgtcgccg gccggaaggt gttcatgtgt ggaaccaatg ctttttcccc catgtgcacc	780
agcagacagg tggggaaacct cagccggact attgagaaga tcaatggtgt ggcccgtgc	840
ccctatgacc cacgccacaa ctccacagct gtcattctct cccaggggga gctctatgca	900
gccacggtca tcgacttctc aggtcgggac cctgccatct accgcagcct gggcagtggg	960
ccaccgcttc gactgccc aataactcc aagtggctta atgagccaaa cttcgtggca	1020
gcctatgata ttgggctgtt tgcatacttc ttcctgcggg agaacgcagt ggagcacgac	1080
tgtggacgca ccgtgtactc tcgctgggcc cgcgtgtgca agaatgacgt ggggggccga	1140
ttcctgctgg aggacacatg gaccacattc atgaaggccc ggctcaactg ctcccgccg	1200
ggcgaggctc ctttctacta taacgagctg cagagtgcct tccacttgcc ggagcaggac	1260
ctcatctatg gagttttcac aaccaacgta aacagcatcg cggcttctgc tgtctgcgcc	1320
ttcaacctca gtgctatctc ccaggctttc aatggcccat ttcgctacca ggagaacccc	1380
agggtgcct ggctcccat agccaacccc atccccaatt tccagtgtgg caccctgcct	1440
gagaccggtc ccaacgagaa cctgacggag cgcagcctgc aggacgcgca gcgcctcttc	1500
ctgatgagcg aggccgtgca gccggtgaca cccgagccct gtgtcaccca ggacagcgtg	1560
cgtttctcac acctcgtggt ggacctggtg caggctaaag acacgtctta ccatgtactc	1620
tacattggca ccgagtcggg caccatcctg aaggcgtgt ccacggcgag ccgcagcctc	1680
cacggctgct acctggagga gctgcacgtg ctgcccccg ggcgcgcgca gccctgcgc	1740
agcctgcgca tcctgcacag cggccgcgcg ctcttcgtgg ggctgagaga cggcgtcctg	1800
cgggtccac tggagagggt cgccgcctac cgcagccagg gggcatgcct gggggcccg	1860
gacccgtact gtggctggga cgggaagcag caacgttgca gcacactcga ggacagctcc	1920
aacatgagcc tctggacc caaacatcacc gcctgtcctg tgcggaatgt gacacgggat	1980
gggggcttcg gcccatggtc accatggcaa ccatgtgagc acttggatgg ggacaactca	2040
ggctcttgcc tgtgtcgagc tcgattcctgt gattcccctc gaccccgctg tgggggcctt	2100
gactgcctgg ggccagccat ccacatcgcc aactgtcca ggaatggggc gtggaccccg	2160
tggtcacgtg gggcgctgtg cagcacgtcc tgtggcatcg gcttccaggt ccgccagcga	2220
agttgcagca accctgctcc ccgccacggg ggccgcatct gcgtgggcaa gagccgggag	2280
gaacggttct gtaatgagaa cagccttgcc ccggtgccca tcttctgggc ttcctggggc	2340
tcctggagca agtgcagcag caactgtgga gggggcatgc agtcgcggcg tcgggcctgc	2400
gagaacggca actcctgcct gggctgcggc gtggagttca agacgtgcaa ccccagggc	2460
tgccccgaag tgcggcgcaa cccccctgg acgccgtggc tgcccgtgaa cgtgacgcag	2520
ggcggggcac ggcaggagca gcggttcgcg ttcacctgcc gcgcgcccct tgcagacccg	2580

342-10PCT.txt

cacggcctgc agttcggcag gagaaggacc gagacgagga cctgtcccgc ggacggctcc	2640
ggctcctgcg acaccgacgc cctgggtggag gtcctcctgc gcagcgggag cacctccccg	2700
cacacggtga gcgggggctg ggccgcctgg ggcccgtggt cgtcctgctc ccgggactgc	2760
gagctgggct tccgcgtccg caagagaacg tgcactaacc cggagccccg caacgggggc	2820
ctgccttgcg tgggcatgac tgccgagtac caggactgca acccccaggc ttgcccagtt	2880
cggggtgctt ggtcctgctg gacctcatgg tctccatgct cagcttcctg tgggtgggggt	2940
cactatcaac gcacccgttc ctgcaccagc cccgcaccct ccccagggtga ggacatctgt	3000
ctcgggctgc acacggagga ggcactatgt gccacacagg cctgcccaga aggctggctg	3060
ccctgggtctg agtggagtaa gtgcactgac gacggagccc agagccgaag ccggcactgt	3120
gaggagctcc tcccagggtc cagcgcctgt gctggaaaca gcagccagag ccgccccctgc	3180
ccctacagcg agattcccgat catcctgccg gcctccagca tggaggaggc caccgactgt	3240
gcagggttca atctcatcca cttgggtggcc acgggcatct cctgcttctt gggctctggg	3300
ctcctgaccc tagcagtgtg cctgtcttgc cagcactgcc agcgtcagtc ccaggagtcc	3360
acactgggtcc atcctgccac cccaaccat ttgcactaca agggcggagg caccgccgaag	3420
aatgaaaagt acacacccat ggaattcaag accctgaaca agaataactt gatccctgat	3480
gacagagcca acttctaccc attgcagcag accaatgtgt acacgactac ttactacca	3540
agccccctga acaaacacag cttccggccc gaggcctcac ctggacaacg gtgcttcccc	3600
aacagctgat accgccgtcc tggggacttg ggcttcttgc cttcataagg cacagagcag	3660
atggagatgg gacagtggag ccagtttggg tttctccctc tgcactaggc caagaacttg	3720
ctgccttgcc tgtggggggg cccatccggc ttcagagagc tctggctggc attgacctg	3780
ggggaaaggg ctggtttcag gctgacatat ggccgcaggc ccagttcagc ccaggctctt	3840
catggttatc ttccaacca ctgtcacgct gacactatgc tgccatgcct gggctgtgga	3900
cctactgggc atttgaggaa ttggagaatg gagatggcaa gagggcaggc ttttaagttt	3960
gggttgagga caacttctg tggccccac aagctgagtc tggccttctc cagctggccc	4020
caaaaaaggc ctttgctaca tcctgattat ctctgaaagt aatcaatcaa gtggctccag	4080
tagctctgga ttttctgccg gggctgggccc attgtgggtg tggcccagta tgacatggga	4140
ccaaggccag cgcagggttat ccacctctgc ctgggaagtct atactctacc cagggcattc	4200
ctctggctcag aggcagtgag tactgggaac tggaggctga cctgtgctta gaagtccttt	4260
aatctgggct ggtacaggcc tcagccttgc cctcaatgca cgaaagggtg cccaggagag	4320
aggatcaatg ccataggagg cagaagtctg gcctctgtgc ctctatggag actatcttcc	4380
agttgctgct caacagagtt gttggctgag acctgcttgg gagtctctgc tggcccttca	4440
tctgttcagg aacacacaca cacacacact cacacacgca cacacaatca caatttgcta	4500
cagcaacaaa aaagacattg ggctgtggca ttattaatta aagatgatat ccagtc	4556

17/223
342-10PCT.txt

<211> 1151
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 22

```

Met Pro Cys Gly phe Ser Pro Ser Pro Val Ala His His Leu Val Pro
1          5          10          15

Gly Pro Pro Asp Thr Pro Ala Gln Gln Leu Arg Cys Gly Trp Thr Val
          20          25          30

Gly Gly Trp Leu Leu Ser Leu Val Arg Gly Leu Leu Pro Cys Leu Pro
          35          40          45

Pro Gly Ala Arg Thr Ala Glu Gly Pro Ile Met Val Leu Ala Gly Pro
          50          55          60

Leu Ala Val Ser Leu Leu Leu Pro Ser Leu Thr Leu Leu Val Ser His
65          70          75          80

Leu Ser Ser Ser Gln Asp Val Ser Ser Glu Pro Ser Ser Glu Gln Gln
          85          90          95

Leu Cys Ala Leu Ser Lys His Pro Thr Val Ala Phe Glu Asp Leu Gln
          100          105          110

Pro Trp Val Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Ala Arg Asp Phe Ser Gln
          115          120          125

Leu Ala Leu Asp Pro Ser Gly Asn Gln Leu Ile Val Gly Ala Arg Asn
          130          135          140

Tyr Leu Phe Arg Leu Ser Leu Ala Asn Val Ser Leu Leu Gln Ala Thr
145          150          155          160

Glu Trp Ala Ser Ser Glu Asp Thr Arg Arg Ser Cys Gln Ser Lys Gly
          165          170          175

Lys Thr Glu Glu Glu Cys Gln Asn Tyr Val Arg Val Leu Ile Val Ala
          180          185          190

Gly Arg Lys Val Phe Met Cys Gly Thr Asn Ala Phe Ser Pro Met Cys
          195          200          205

Thr Ser Arg Gln Val Gly Asn Leu Ser Arg Thr Ile Glu Lys Ile Asn
          210          215          220

Gly Val Ala Arg Cys Pro Tyr Asp Pro Arg His Asn Ser Thr Ala Val
225          230          235          240

Ile ser ser Gln Gly Glu Leu Tyr Ala Ala Thr Val Ile Asp Phe Ser
          245          250          255

```

18/223
342-10PCT.txt

Gly Arg Asp Pro Ala Ile Tyr Arg Ser Leu Gly Ser Gly Pro Pro Leu
260 265 270

Arg Thr Ala Gln Tyr Asn Ser Lys Trp Leu Asn Glu Pro Asn Phe Val
275 280 285

Ala Ala Tyr Asp Ile Gly Leu Phe Ala Tyr Phe Phe Leu Arg Glu Asn
290 295 300

Ala Val Glu His Asp Cys Gly Arg Thr Val Tyr Ser Arg Val Ala Arg
305 310 315 320

Val Cys Lys Asn Asp Val Gly Gly Arg Phe Leu Leu Glu Asp Thr Trp
325 330 335

Thr Thr Phe Met Lys Ala Arg Leu Asn Cys Ser Arg Pro Gly Glu Val
340 345 350

Pro Phe Tyr Tyr Asn Glu Leu Gln Ser Ala Phe His Leu Pro Glu Gln
355 360 365

Asp Leu Ile Tyr Gly Val Phe Thr Thr Asn Val Asn Ser Ile Ala Ala
370 375 380

Ser Ala Val Cys Ala Phe Asn Leu Ser Ala Ile Ser Gln Ala Phe Asn
385 390 395 400

Gly Pro Phe Arg Tyr Gln Glu Asn Pro Arg Ala Ala Trp Leu Pro Ile
405 410 415

Ala Asn Pro Ile Pro Asn Phe Gln Cys Gly Thr Leu Pro Glu Thr Gly
420 425 430

Pro Asn Glu Asn Leu Thr Glu Arg Ser Leu Gln Asp Ala Gln Arg Leu
435 440 445

Phe Leu Met Ser Glu Ala Val Gln Pro Val Thr Pro Glu Pro Cys Val
450 455 460

Thr Gln Asp Ser Val Arg Phe Ser His Leu Val Val Asp Leu Val Gln
465 470 475 480

Ala Lys Asp Thr Leu Tyr His Val Leu Tyr Ile Gly Thr Glu Ser Gly
485 490 495

Thr Ile Leu Lys Ala Leu Ser Thr Ala Ser Arg Ser Leu His Gly Cys
500 505 510

Tyr Leu Glu Glu Leu His Val Leu Pro Pro Gly Arg Arg Glu Pro Leu
515 520 525

19/223
342-10PCT.txt

Arg Ser Leu Arg Ile Leu His Ser Ala Arg Ala Leu Phe Val Gly Leu
530 535 540

Arg Asp Gly Val Leu Arg Val Pro Leu Glu Arg Cys Ala Ala Tyr Arg
545 550 555 560

Ser Gln Gly Ala Cys Leu Gly Ala Arg Asp Pro Tyr Cys Gly Trp Asp
565 570 575

Gly Lys Gln Gln Arg Cys Ser Thr Leu Glu Asp Ser Ser Asn Met Ser
580 585 590

Leu Trp Thr Gln Asn Ile Thr Ala Cys Pro Val Arg Asn Val Thr Arg
595 600 605

Asp Gly Gly Phe Gly Pro Trp Ser Pro Trp Gln Pro Cys Glu His Leu
610 615 620

Asp Gly Asp Asn Ser Gly Ser Cys Leu Cys Arg Ala Arg Ser Cys Asp
625 630 635 640

Ser Pro Arg Pro Arg Cys Gly Gly Leu Asp Cys Leu Gly Pro Ala Ile
645 650 655

His Ile Ala Asn Cys Ser Arg Asn Gly Ala Trp Thr Pro Trp Ser Ser
660 665 670

Trp Ala Leu Cys Ser Thr Ser Cys Gly Ile Gly Phe Gln Val Arg Gln
675 680 685

Arg Ser Cys Ser Asn Pro Ala Pro Arg His Gly Gly Arg Ile Cys Val
690 695 700

Gly Lys Ser Arg Glu Glu Arg Phe Cys Asn Glu Asn Thr Pro Cys Pro
705 710 715 720

Val Pro Ile Phe Trp Ala Ser Trp Gly Ser Trp Ser Lys Cys Ser Ser
725 730 735

Asn Cys Gly Gly Gly Met Gln Ser Arg Arg Arg Ala Cys Glu Asn Gly
740 745 750

Asn Ser Cys Leu Gly Cys Gly Val Glu Phe Lys Thr Cys Asn Pro Glu
755 760 765

Gly Cys Pro Glu Val Arg Arg Asn Thr Pro Trp Thr Pro Trp Leu Pro
770 775 780

Val Asn Val Thr Gln Gly Gly Ala Arg Gln Glu Gln Arg Phe Arg Phe
785 790 795 800

Thr Cys Arg Ala Pro Leu Ala Asp Pro His Gly Leu Gln Phe Gly Arg
 805 810 815
 Arg Arg Thr Glu Thr Arg Thr Cys Pro Ala Asp Gly Ser Gly Ser Cys
 820 825 830
 Asp Thr Asp Ala Leu Val Glu Val Leu Leu Arg Ser Gly Ser Thr Ser
 835 840 845
 Pro His Thr Val Ser Gly Gly Trp Ala Ala Trp Gly Pro Trp Ser Ser
 850 855 860
 Cys Ser Arg Asp Cys Glu Leu Gly Phe Arg Val Arg Lys Arg Thr Cys
 865 870 875 880
 Thr Asn Pro Glu Pro Arg Asn Gly Gly Leu Pro Cys Val Gly Asp Ala
 885 890 895
 Ala Glu Tyr Gln Asp Cys Asn Pro Gln Ala Cys Pro Val Arg Gly Ala
 900 905 910
 Trp Ser Cys Trp Thr Ser Trp Ser Pro Cys Ser Ala Ser Cys Gly Gly
 915 920 925
 Gly His Tyr Gln Arg Thr Arg Ser Cys Thr Ser Pro Ala Pro Ser Pro
 930 935 940
 Gly Glu Asp Ile Cys Leu Gly Leu His Thr Glu Glu Ala Leu Cys Ala
 945 950 955 960
 Thr Gln Ala Cys Pro Glu Gly Trp Ser Pro Trp Ser Glu Trp Ser Lys
 965 970 975
 Cys Thr Asp Asp Gly Ala Gln Ser Arg Ser Arg His Cys Glu Glu Leu
 980 985 990
 Leu Pro Gly Ser Ser Ala Cys Ala Gly Asn Ser Ser Gln Ser Arg Pro
 995 1000 1005
 Cys Pro Tyr Ser Glu Ile Pro Val Ile Leu Pro Ala Ser Ser Met
 1010 1015 1020
 Glu Glu Ala Thr Asp Cys Ala Gly Phe Asn Leu Ile His Leu Val
 1025 1030 1035
 Ala Thr Gly Ile Ser Cys Phe Leu Gly Ser Gly Leu Leu Thr Leu
 1040 1045 1050
 Ala Val Tyr Leu Ser Cys Gln His Cys Gln Arg Gln Ser Gln Glu
 1055 1060 1065

21/223
342-10PCT.txtSer Thr Leu Val His Pro Ala Thr Pro Asn His Leu His Tyr Lys
1070 1075 1080Gly Gly Gly Thr Pro Lys Asn Glu Lys Tyr Thr Pro Met Glu Phe
1085 1090 1095Lys Thr Leu Asn Lys Asn Asn Leu Ile Pro Asp Asp Arg Ala Asn
1100 1105 1110Phe Tyr Pro Leu Gln Gln Thr Asn Val Tyr Thr Thr Thr Tyr Tyr
1115 1120 1125Pro Ser Pro Leu Asn Lys His Ser Phe Arg Pro Glu Ala Ser Pro
1130 1135 1140Gly Gln Arg Cys Phe Pro Asn Ser
1145 1150<210> 23
<211> 21
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz<220>
<223> oligonukleotid<400> 23
tgcagcacgt cctgtggcat c 21<210> 24
<211> 21
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz<220>
<223> oligonukleotid<400> 24
gttgacacgtc ttgaactcca c 21<210> 25
<211> 1299
<212> DNA
<213> Homo sapiens<400> 25
atgaaattca agctgcttgc tgagtcctat tgccggctgc tgggagccag gagagccctg 60
aggagtagtc actcagtagc agctgacgcg tgggtccacc atgaactgga gtatctttga 120
gggactcctg agtgggggtca acaagtactc cacagccttt gggcgcatct ggctgtctct 180
ggctcttcac ttccgcgtgc tgggtgtacct ggtgacggcc gagcgtgtgt ggagtgatga 240
ccacaaggac ttcgactgca atactcgcca gcccggtgc tccaacgtct gctttgatga 300
gttctttcct gtgtcccatg tgcgcctctg ggcctgcag cttatcctgg tgacatgccc 360

22/223

342-10PCT.txt

```

ctcactgctc gtggtcatgc acgtggccta ccgggaggtt caggagaaga ggcaccgaga 420
agcccatggg gagaacagtg ggcgcctcta cctgaacccc ggcaagaagc ggggtgggct 480
ctggtggaca tatgtctgca gcctagtgtt caaggcgagc gtggacatcg cctttctcta 540
tgtgttccac tcattctacc ccaaataatat cctccctcct gtggtcaagt gccacgcaga 600
tccatgtccc aatatagtgg actgcttcat ctccaagccc tcagagaaga acattttcac 660
cctcttcatg gtggccacag ctgccatctg catcctgctc aacctcgtgg agctcatcta 720
cctggtgagc aagagatgcc acgagtgcct ggcagcaagg aaagctcaag ccatgtgcac 780
aggtcatcac cccacaggta ccacctcttc ctgcaaacia gacgacctcc tttcgggtga 840
cctcatcttt ctgggctcag acagtcatcc tcctctctta ccagaccgcc cccgagacca 900
tgtgaagaaa accatcttgt gaggggctgc ctggactggg ctggcagggtt gggcctggat 960
ggggaggctc tagcatctct catagggtgca acctgagagt gggggagcta agccatgagg 1020
taggggcagg caagagagag gattcagacg ctctgggagc cagttcctag tcctcaactc 1080
cagccacctg cccagctcg acggcactgg gccagttccc cctctgctct gcagctcggt 1140
ttccttttct agaatggaaa tagtgagggc caatgccag ggttggaggg aggagggcgt 1200
tcatagaaga acacacatgc gggcaccttc atcgtgtgtg gcccactgtc agaacttaat 1260
aaaagtcaac tcatttgctg gaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1299

```

<210> 26
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 26

Met Asn Trp Ser Ile Phe Glu Gly Leu Leu Ser Gly Val Asn Lys Tyr
 1 5 10 15

Ser Thr Ala Phe Gly Arg Ile Trp Leu Ser Leu Val Phe Ile Phe Arg
 20 25 30

Val Leu Val Tyr Leu Val Thr Ala Glu Arg Val Trp Ser Asp Asp His
 35 40 45

Lys Asp Phe Asp Cys Asn Thr Arg Gln Pro Gly Cys Ser Asn Val Cys
 50 55 60

Phe Asp Glu Phe Phe Pro Val Ser His Val Arg Leu Trp Ala Leu Gln
 65 70 75 80

Leu Ile Leu Val Thr Cys Pro Ser Leu Leu Val Val Met His Val Ala
 85 90 95

Tyr Arg Glu Val Gln Glu Lys Arg His Arg Glu Ala His Gly Glu Asn
 100 105 110

23/223

342-10PCT.txt

Ser Gly Arg Leu Tyr Leu Asn Pro Gly Lys Lys Arg Gly Gly Leu Trp
 115 120 125

Trp Thr Tyr Val Cys Ser Leu Val Phe Lys Ala Ser Val Asp Ile Ala
 130 135 140

Phe Leu Tyr Val Phe His Ser Phe Tyr Pro Lys Tyr Ile Leu Pro Pro
 145 150 155 160

Val Val Lys Cys His Ala Asp Pro Cys Pro Asn Ile Val Asp Cys Phe
 165 170 175

Ile Ser Lys Pro Ser Glu Lys Asn Ile Phe Thr Leu Phe Met Val Ala
 180 185 190

Thr Ala Ala Ile Cys Ile Leu Leu Asn Leu Val Glu Leu Ile Tyr Leu
 195 200 205

Val Ser Lys Arg Cys His Glu Cys Leu Ala Ala Arg Lys Ala Gln Ala
 210 215 220

Met Cys Thr Gly His His Pro His Gly Thr Thr Ser Ser Cys Lys Gln
 225 230 235 240

Asp Asp Leu Leu Ser Gly Asp Leu Ile Phe Leu Gly Ser Asp Ser His
 245 250 255

Pro Pro Leu Leu Pro Asp Arg Pro Arg Asp His Val Lys Lys Thr Ile
 260 265 270

Leu

<210> 27
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 27
 ggagtagtca cttagtagca gc

22

<210> 28
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 28
 gaactcatca aagcagacg

19

24/223
342-10PCT.txt

<210> 29
<211> 1528
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 29
ggaaggcaca ggcctgagaa gtctgcggt gagctgggag caaatcccc accccctacc 60
tgggggacag ggcaagtgag acctggtgag ggtggctcag caggaagga aggagaggtg 120
tctgtgcgtc ctgcacccac atctttctct gtcccctcct tgccctgtct ggaggctgct 180
agactcctat cttctgaatt ctatagtgcc tgggtctcag cgagtgccg atggtggccc 240
gtccttgtgg ttctctctta cctggggaaa taagggtcag cggccatggc tacagcaaga 300
ccccctgga tgtgggtgct ctgtgctctg atcacagcct tgcttctggg ggtcacagag 360
catgttctcg ccaacaatga tgtttcctgt gaccaccct ctaacaccgt gccctctggg 420
agcaaccagg acctgggagc tggggccggg gaagacgcc ggtcggatga cagcagcagc 480
cgcatcatca atggatccga ctgcgatatg cacaccagc cgtggcaggc cgcgctgttg 540
ctaaggccca accagctcta ctgcggggcg gtgttgggtgc atccacagtg gctgctcacg 600
gccgcccact gcaggaagaa agttttcaga gtccgtctcg gccactactc cctgtcacca 660
gtttatgaat ctgggcagca gatgttccag ggggtcaaat ccatcccca ccctggctac 720
tcccaccctg gccactctaa cgacctcatg ctcatcaaac tgaacagaag aattcgcccc 780
actaaagatg tcagaccat caacgtctcc tctcattgtc cctctgctgg gacaaagtgc 840
ttggtgtctg gctgggggac aaccaagagc cccaagtgc acttccctaa ggtcctccag 900
tgcttgaata tcagcgtgct aagtcagaaa aggtgcgagg atgcttacc gagacagata 960
gatgacacca tgttctgctc cggtgacaaa gcaggtagag actcctgcca gggtgattct 1020
ggggggcctg tggctctgaa tggctccctg cagggactcg tgtcctgggg agattaccct 1080
tgtgcccggc ccaacagacc ggggtgtctac acgaacctct gcaagttcac caagtggatc 1140
caggaaacca tccaggccaa ctctgagtc atcccaggac tcagcacacc ggcacccca 1200
cctgctgcag ggacagccct gacactcctt tcagaccctc attccttccc agagatgttg 1260
agaatgttca tctctccagc ccctgacccc atgtctcctg gactcagggt ctgcttcccc 1320
cacattgggc tgaccgtgtc tctctagttg aaccctggga acaatttcca aaactgtcca 1380
gggcgggggt tgcgtctcaa tctccctggg gcactttcat cctcaagctc agggcccatc 1440
ccttctctgc agctctgacc caaathtagt cccagaaata aactgagaag tggaaaaaaa 1500
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaa 1528

<210> 30
<211> 293
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 30

Met Ala Thr Ala Arg Pro Pro Trp Met Trp Val Leu Cys Ala Leu Ile
1 5 10 15

25/223
342-10PCT.txt

Thr Ala Leu Leu Leu Gly Val Thr Glu His Val Leu Ala Asn Asn Asp
20 25 30

Val Ser Cys Asp His Pro Ser Asn Thr Val Pro Ser Gly Ser Asn Gln
35 40 45

Asp Leu Gly Ala Gly Ala Gly Glu Asp Ala Arg Ser Asp Asp Ser Ser
50 55 60

Ser Arg Ile Ile Asn Gly Ser Asp Cys Asp Met His Thr Gln Pro Trp
65 70 75 80

Gln Ala Ala Leu Leu Leu Arg Pro Asn Gln Leu Tyr Cys Gly Ala Val
85 90 95

Leu Val His Pro Gln Trp Leu Leu Thr Ala Ala His Cys Arg Lys Lys
100 105 110

Val Phe Arg Val Arg Leu Gly His Tyr Ser Leu Ser Pro Val Tyr Glu
115 120 125

Ser Gly Gln Gln Met Phe Gln Gly Val Lys Ser Ile Pro His Pro Gly
130 135 140

Tyr Ser His Pro Gly His Ser Asn Asp Leu Met Leu Ile Lys Leu Asn
145 150 155 160

Arg Arg Ile Arg Pro Thr Lys Asp Val Arg Pro Ile Asn Val Ser Ser
165 170 175

His Cys Pro Ser Ala Gly Thr Lys Cys Leu Val Ser Gly Trp Gly Thr
180 185 190

Thr Lys Ser Pro Gln Val His Phe Pro Lys Val Leu Gln Cys Leu Asn
195 200 205

Ile Ser Val Leu Ser Gln Lys Arg Cys Glu Asp Ala Tyr Pro Arg Gln
210 215 220

Ile Asp Asp Thr Met Phe Cys Ala Gly Asp Lys Ala Gly Arg Asp Ser
225 230 235 240

Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Val Val Cys Asn Gly Ser Leu Gln
245 250 255

Gly Leu Val Ser Trp Gly Asp Tyr Pro Cys Ala Arg Pro Asn Arg Pro
260 265 270

Gly Val Tyr Thr Asn Leu Cys Lys Phe Thr Lys Trp Ile Gln Glu Thr
275 280 285

Ile Gln Ala Asn Ser
290

<210> 31
<211> 19
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 31
cagaaaaggt gcgaggatg 19

<210> 32
<211> 21
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 32
ctgggatgac tcaggagttg g 21

<210> 33
<211> 636
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 33
atgacagaag cagcatcgct tgtccctaag aggccaagga ggctcagagg cagccacaag 60
ctgcgagttc tggcatggcc agtggctcgtg gtggtgaact ttgtttggca gtgcaacggc 120
agcattgctc acaccttcct ggagctaagc ttcgcctgcc ctggaggaag gtacgcaggc 180
agtcgcccag ccccggttgc agggatggac cgcgaccagc agagggcaga aagtgcctgt 240
gtccccatt ctcgatcccg gggccccaac ctccatcggt ctcagtcccc cgcccaatct 300
ctgccaggcc cggagctttc ccagaccct caccacact ccaggctcac tccccgttcc 360
tgggcctggg ccccccttgc acgagtccag ggccagccgt cctcgccttc tgcccgcccc 420
cgtccttcgt tcctgggagc cggccctctc cgcggaccaa gcggccccga gcaggcgccg 480
ccgcccgggg gactccgact cagccccgc gacctacct ggccgacagt cgggggttcc 540
caagcggcca ctcccggccg gcgccgtccc ctggcggagc cgccgcgctc cctgccgtcc 600
gcgcagtctg gcctcgctcg gggccactcc tcgtag 636

<210> 34
<211> 211
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 34

Met Thr Glu Ala Ala Ser Leu Val Pro Lys Arg Pro Arg Arg Leu Arg
1 5 10 15

27/223
342-10PCT.txt

Gly Ser His Lys Leu Arg Val Leu Ala Trp Pro Val Val Val Val Val
20 25 30

Asn Phe Val Trp Gln Cys Asn Gly Ser Ile Ala His Thr Phe Leu Glu
35 40 45

Leu Ser Phe Ala Cys Pro Gly Gly Arg Tyr Ala Gly Ser Arg Pro Ala
50 55 60

Pro Val Ala Gly Met Asp Arg Asp Gln Gln Arg Ala Glu Ser Ala Cys
65 70 75 80

Val Pro His Ser Arg Ser Arg Gly Pro Asn Leu Pro Ser Ala Gln Ser
85 90 95

Pro Ala Gln Ser Leu Pro Gly Pro Glu Leu Ser Gln Thr Pro His Pro
100 105 110

His Ser Arg Leu Thr Pro Arg Ser Trp Ala Trp Ala Pro Leu Ala Arg
115 120 125

Val Gln Gly Gln Pro Ser Ser Pro Ser Ala Arg Pro Arg Pro Ser Phe
130 135 140

Leu Gly Ala Gly Pro Leu Arg Gly Pro Ser Gly Pro Glu Gln Ala Pro
145 150 155 160

Pro Pro Gly Gly Leu Arg Leu Ser Pro Arg Asp Leu Pro Arg Pro Thr
165 170 175

Val Gly Gly Ser Gln Ala Ala Thr Pro Gly Arg Arg Arg Pro Leu Ala
180 185 190

Glu Pro Pro Arg Ser Leu Pro Ser Ala Gln Ser Gly Leu Ala Arg Gly
195 200 205

His Ser Ser
210

<210> 35
<211> 21
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 35
tgctctcact gtggtcctca g

<210> 36
<211> 21

28/223
342-10PCT.txt

<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 36
tttgtaaagc tccagcgcta c 21

<210> 37
<211> 969
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 37
atgaaggact gtaggaacaa tggcaaggat tgtcaaagtg cccctgcaac acgtaggcac 60
ctcttctctg aagctgccct gcccccttat cgtctttccc aagggcactt cctcacagcc 120
ctggggggcc tcatggcggg gccattcatc ctggccaagg acctgtgcct gcagcaggac 180
cccctgacac agagctacct catcagcacc attttctttg ctccagcatc tgcattgctcc 240
tgcaagctgc ccattcccca gggaggtacg tttgcttttg tggtaatttc tctggccatg 300
ctctcccttc cctcctggaa ttgccctgag tggacactca gtgccagcca ggtgaacacc 360
aactttccag aattcactca gaaatggcag aagaggatcc aagaggggtgc tatcatggtc 420
acttcctgtg tccggatgct ggtgggcttc tcaggcctga ctggctttct catggggttc 480
atctgctcct tggccgttgc tccaactaac tgcctagtgg ccctgcccct cttggattct 540
gcaggcaata atgccgggat ccagtggggg atttctgcca tgtattgctt cgtgttgctg 600
cttcgcaagg atgagctctg gccatttggg tctccacggc tgcgtttgcc accatcccca 660
ccccgtgatc ggaggcatgt cccaccccc gtgatcggag gcatgaccct gtttggggtc 720
atcactgccg tggggatctc caatctgcag tacgtggaca tgaacttgtc caggagcctc 780
ttcgcctttg gcttctccat ctactgtggg ctcaccattc ccaaccgggt gagcaaaaac 840
cccagatgac tccagacagg gattctccag ccggaccagg ttgttcagat gctgctgacc 900
atgggcatgt tcatcagtgg atttctgggt tttcttctag acaacaccat ccccgagctc 960
cttcaataa 969

<210> 38
<211> 322
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 38
Met Lys Asp Cys Arg Asn Asn Gly Lys Asp Cys Gln Ser Ala Pro Ala
1 5 10 15
Thr Arg Arg His Leu Phe Ser Glu Ala Ala Leu Pro Pro Tyr Arg Leu
20 25 30
Ser Gln Gly His Phe Leu Thr Ala Leu Gly Gly Leu Met Ala Val Pro
35 40 45

Phe Ile Leu Ala Lys Asp Leu Cys Leu Gln Gln Asp Pro Leu Thr Gln
 50 55 60
 Ser Tyr Leu Ile Ser Thr Ile Phe Phe Ala Pro Ala Ser Ala Cys Ser
 65 70 75 80
 Cys Lys Leu Pro Ile Pro Gln Gly Gly Thr Phe Ala Phe Val Val Ile
 85 90 95
 Ser Leu Ala Met Leu Ser Leu Pro Ser Trp Asn Cys Pro Glu Trp Thr
 100 105 110
 Leu Ser Ala Ser Gln Val Asn Thr Asn Phe Pro Glu Phe Thr Gln Lys
 115 120 125
 Trp Gln Lys Arg Ile Gln Glu Gly Ala Ile Met Val Thr Ser Cys Val
 130 135 140
 Arg Met Leu Val Gly Phe Ser Gly Leu Thr Gly Phe Leu Met Gly Phe
 145 150 155 160
 Ile Cys Ser Leu Ala Val Ala Pro Thr Asn Cys Leu Val Ala Leu Pro
 165 170 175
 Leu Leu Asp Ser Ala Gly Asn Asn Ala Gly Ile Gln Trp Gly Ile Ser
 180 185 190
 Ala Met Tyr Cys Phe Val Leu Arg Leu Arg Lys Asp Glu Leu Trp Pro
 195 200 205
 Phe Gly Ser Pro Arg Leu Arg Leu Pro Pro Ser Pro Pro Arg Asp Arg
 210 215 220
 Arg His Val Pro Thr Pro Val Ile Gly Gly Met Thr Leu Phe Gly Val
 225 230 235 240
 Ile Thr Ala Val Gly Ile Ser Asn Leu Gln Tyr Val Asp Met Asn Leu
 245 250 255
 Ser Arg Ser Leu Phe Ala Phe Gly Phe Ser Ile Tyr Cys Gly Leu Thr
 260 265 270
 Ile Pro Asn Arg Val Ser Lys Asn Pro Glu Met Leu Gln Thr Gly Ile
 275 280 285
 Leu Gln Pro Asp Gln Val Val Gln Met Leu Leu Thr Met Gly Met Phe
 290 295 300
 Ile Ser Gly Phe Leu Gly Phe Leu Leu Asp Asn Thr Ile Pro Glu Leu
 305 310 315 320

Leu Gln

<210> 39
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 39
 atggcggtgc cattcatcct 20

<210> 40
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 40
 caggagggaa gggagagcat 20

<210> 41
 <211> 1679
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 41
 gaggaggcgc gcgtcgccgc cccgcgtccc gcctgcggcc cgcgcccccg gcgtcaccgc 60
 ctccctgccc cctgcccgcc tgcccgcctg cccgcctacc cgcctaccgc cctaccgcgc 120
 tacccccctg ccggcctgcc gtccttccac gcggagagcc atggagggag tgagcgcgct 180
 gctggccccg tgccccacgg ccggcctggc cggcggcctg ggggtcacgg cgtgcgccgc 240
 ggccggcgctg ttgctctacc ggatcgcgcg gaggatgaag ccaacgcaca cgatggtcaa 300
 ctgctgggtt tgcaaccagg atacgctggg gccctatggg aaccgcaact gctgggactg 360
 tccccactgc gagcagtaca acggcttcca ggagaacggc gactacaaca agccgatccc 420
 cgcccagtac ttggagcacc tgaaccacgt ggtgagcagc gcgccagcc tgcgcgaccc 480
 ttcgcagccg cagcagtggg tgagcagcca agtcctgctg tgcaagaggt gcaaccacca 540
 ccagaccacc aagatcaagc agctggccgc cttcgtccc cgcgaggagg gcaggtatga 600
 cgaggaggtc gaggtgtacc ggcatcacct ggagcagatg tacaagctgt gccggccgtg 660
 ccaagcggct gtggagtact acatcaagca ccagaaccgc cagctgcgcg ccctgttgct 720
 cagccaccag ttcaagcgcc gggaggccga ccagaccac gcacagaact tctcctccgc 780
 cgtgaagtcc ccggtccagg tcatcctgct ccgtgcctc gccttcctgg cctgcgcctt 840
 cctactgacc accgcgctgt atggggccag cggacattc gcccaggca ccactgtgcc 900
 cctggccctg ccacctggtg gcaatggctc agccacacct gacaatggca ccaccctgg 960

342-10PCT.txt

```

ggccgagggc tggcggcagt tgctgggcct actccccgag cacatggcgg agaagctgtg 1020
tgaggcctgg gcctttgggc agagccacca gacgggcgtc gtggcactgg gcctactcac 1080
ctgcctgctg gcaatgctgc tggctggccg catcaggctc cggaggatcg atgccttctg 1140
cacctgcctg tgggccctgc tgctggggct gcacctggct gagcagcacc tgcaggccgc 1200
ctcgcctagc tggctagaca cgctcaagtt cagcaccaca tctttgtgct gcctggttgg 1260
cttcacggcg gctgtggcca caaggaaggc aacgggcccc cggagggtcc ggccccgaag 1320
gtcagagaag cagccatgac tgcgggggga ggacacacgg atgtcaggc ccaggctttg 1380
ccagggtccga agcgggcccc tctctgtcct gcctcttttc acctgctcac gccctccac 1440
ccccacccta cagccccagg tcctggccca gtccctccac tgcctcgaag agtcagtctg 1500
ccctgccttt tcctttcggg caccaccagc catccccgag tgccctgtag ccactcacca 1560
ctgctgccac ctctctggcc aatggccctt tctctggcct ggtgactgga atgtgggcag 1620
cgccacaca ggctctggcc catggcttcc tactggcagc tccaggcacc cccctctca 1679

```

<210> 42
 <211> 392
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 42

Met Glu Gly Val Ser Ala Leu Leu Ala Arg Cys Pro Thr Ala Gly Leu
 1 5 10 15

Ala Gly Gly Leu Gly Val Thr Ala Cys Ala Ala Ala Gly Val Leu Leu
 20 25 30

Tyr Arg Ile Ala Arg Arg Met Lys Pro Thr His Thr Met Val Asn Cys
 35 40 45

Trp Phe Cys Asn Gln Asp Thr Leu Val Pro Tyr Gly Asn Arg Asn Cys
 50 55 60

Trp Asp Cys Pro His Cys Glu Gln Tyr Asn Gly Phe Gln Glu Asn Gly
 65 70 75 80

Asp Tyr Asn Lys Pro Ile Pro Ala Gln Tyr Leu Glu His Leu Asn His
 85 90 95

Val Val Ser Ser Ala Pro Ser Leu Arg Asp Pro Ser Gln Pro Gln Gln
 100 105 110

Trp Val Ser Ser Gln Val Leu Leu Cys Lys Arg Cys Asn His His Gln
 115 120 125

Thr Thr Lys Ile Lys Gln Leu Ala Ala Phe Ala Pro Arg Glu Glu Gly
 130 135 140

342-10PCT.txt

Arg Tyr Asp Glu Glu Val Glu Val Tyr Arg His His Leu Glu Gln Met
 145 150 155 160

Tyr Lys Leu Cys Arg Pro Cys Gln Ala Ala Val Glu Tyr Tyr Ile Lys
 165 170 175

His Gln Asn Arg Gln Leu Arg Ala Leu Leu Leu Ser His Gln Phe Lys
 180 185 190

Arg Arg Glu Ala Asp Gln Thr His Ala Gln Asn Phe Ser Ser Ala Val
 195 200 205

Lys Ser Pro Val Gln Val Ile Leu Leu Arg Ala Leu Ala Phe Leu Ala
 210 215 220

Cys Ala Phe Leu Leu Thr Thr Ala Leu Tyr Gly Ala Ser Gly His Phe
 225 230 235 240

Ala Pro Gly Thr Thr Val Pro Leu Ala Leu Pro Pro Gly Gly Asn Gly
 245 250 255

Ser Ala Thr Pro Asp Asn Gly Thr Thr Pro Gly Ala Glu Gly Trp Arg
 260 265 270

Gln Leu Leu Gly Leu Leu Pro Glu His Met Ala Glu Lys Leu Cys Glu
 275 280 285

Ala Trp Ala Phe Gly Gln Ser His Gln Thr Gly Val Val Ala Leu Gly
 290 295 300

Leu Leu Thr Cys Leu Leu Ala Met Leu Leu Ala Gly Arg Ile Arg Leu
 305 310 315 320

Arg Arg Ile Asp Ala Phe Cys Thr Cys Leu Trp Ala Leu Leu Leu Gly
 325 330 335

Leu His Leu Ala Glu Gln His Leu Gln Ala Ala Ser Pro Ser Trp Leu
 340 345 350

Asp Thr Leu Lys Phe Ser Thr Thr Ser Leu Cys Cys Leu Val Gly Phe
 355 360 365

Thr Ala Ala Val Ala Thr Arg Lys Ala Thr Gly Pro Arg Arg Phe Arg
 370 375 380

Pro Arg Arg Ser Glu Lys Gln Pro
 385 390

<210> 43
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

342-10PCT.txt

<220>
 <223> oligonukleotid
 <400> 43
 ctacatcaag caccagaacc gcc 23

<210> 44
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid
 <400> 44
 ggacttcacg gcggaggag 19

<210> 45
 <211> 727
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 45
 aggcagttgc gggttgcagg agttcaggaa aggaggtggg actagagtca acctggaata 60
 gctctacagt aacaatggca gcctttttgt tgctgggaca tccatacagg caacttagct 120
 ggtgaaagga ctctggattg gttggcagtc tgcttttttt tttccaaggt gatcacttta 180
 ctgtagaaga aatgagggtta acagaaaaga gtgagggaga acaacaactc aagcccaaca 240
 actctaattgc acccaatgaa gatcaagaag aagaaatcca acagtcagaa cagcatactc 300
 cagcaaggca gcgaacacaa agagcagaca cacagccatc cagatgtcga ttgccttcac 360
 gtaggacacc tacaacatcc agcgacagaa cgatcaacct tcttgaagtc cttccgtggc 420
 ctactgagtg gattttcaac ccctatcgat tgctgtctct ttttgagctt tatcctgaat 480
 ttcttctggt gtttaaagaa gccttccatg acatatccca ttgtctgaaa gccagatgg 540
 aaaagatcgg actgcccac atactccacc tcttcgcact ctccaccctc tacttctaca 600
 agtttttctt tcctacaatt ctttcccttt ctttctttat tcttcttgta cttctgcttc 660
 tgctttttat tattgtcttc attctgatct tcttctgatt cttttgtttc aataaacagc 720
 aatgagc 727

<210> 46
 <211> 168
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 46
 Met Arg Leu Thr Glu Lys Ser Glu Gly Glu Gln Gln Leu Lys Pro Asn
 1 5 10 15
 Asn Ser Asn Ala Pro Asn Glu Asp Gln Glu Glu Glu Ile Gln Gln Ser
 20 25 30

342-10PCT.txt

Glu Gln His Thr Pro Ala Arg Gln Arg Thr Gln Arg Ala Asp Thr Gln
 35 40 45

Pro Ser Arg Cys Arg Leu Pro Ser Arg Arg Thr Pro Thr Thr Ser Ser
 50 55 60

Asp Arg Thr Ile Asn Leu Leu Glu Val Leu Pro Trp Pro Thr Glu Trp
 65 70 75 80

Ile Phe Asn Pro Tyr Arg Leu Pro Ala Leu Phe Glu Leu Tyr Pro Glu
 85 90 95

Phe Leu Leu Val Phe Lys Glu Ala Phe His Asp Ile Ser His Cys Leu
 100 105 110

Lys Ala Gln Met Glu Lys Ile Gly Leu Pro Ile Ile Leu His Leu Phe
 115 120 125

Ala Leu Ser Thr Leu Tyr Phe Tyr Lys Phe Phe Leu Pro Thr Ile Leu
 130 135 140

Ser Leu Ser Phe Phe Ile Leu Leu Val Leu Leu Leu Leu Phe Ile
 145 150 155 160

Ile Val Phe Ile Leu Ile Phe Phe
 165

<210> 47
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 47
 gctggtgaaa ggactctgga

20

<210> 48
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 48
 tcgctggatg ttgtaggtgt

20

<210> 49
 <211> 950
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 49
 gcgagcccga gcaggcagac gcgcggccgg cggctctgggg gcgcgccgcc tcccgggtccc

60

342-10PCT.txt

```

caaaatgtga agcggggagg gcgagacgc agagacggcc cggccgggag ccctcgccgc 120
cctccggcag ccgcgccgct ccctccgctg cacgcccagg cctgagcagc gaggccaccg 180
ggccgcgcgc tcccagcttc gctcggacgc ggcttcggcc cgcagagggt tcgtggcccc 240
gacgcggcga gagctgggccc caggacggtg cgtccggcct cggccgcggc tgctcgacc 300
aacaagtttg aacaatgata accgtcaacc ccgatgggaa gataatgggt agaagatgcc 360
tggtcaccct gagacccttt cggctttttg tcctgggcat cggcttcttc actctctgct 420
tcctgatgac gtctctggga ggccagttct cggcccggcg cctgggggac tcgccattca 480
ccatccgcac agaagtgatg gggggccccg agtcccgcgg cgtcctgcgc aagatgagcg 540
acctgctgga gctgatggtg aagcgcatgg acgcactggc caggctggag aacagcagtg 600
agctgcaccg ggccggcggc gacctgcact ttcccgcaga caggatgccc cctggggccc 660
gcctcatgga gcggatccag gctattgccc agaacgtctc cgacatcgct gtgaagggtg 720
accagatcct gcgccacagt ctgctcctgc acagcaaggt gtcagaaggc cggcgggacc 780
agtgtgaggc acccagtga cccaagttcc ctgactgctc aggggaagggt gcagtggatg 840
cgtgcccgtt ggacctctga cccctgctac gccttctttg ggggtggacgg caccgagtgc 900
tccttctca tctacctcag tgaggctcag tggttctgcc ccccgctgcc 950

```

<210> 50
 <211> 181
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 50

Met Ile Thr Val Asn Pro Asp Gly Lys Ile Met Val Arg Arg Cys Leu
 1 5 10 15

Val Thr Leu Arg Pro Phe Arg Leu Phe Val Leu Gly Ile Gly Phe Phe
 20 25 30

Thr Leu Cys Phe Leu Met Thr Ser Leu Gly Gly Gln Phe Ser Ala Arg
 35 40 45

Arg Leu Gly Asp Ser Pro Phe Thr Ile Arg Thr Glu Val Met Gly Gly
 50 55 60

Pro Glu Ser Arg Gly Val Leu Arg Lys Met Ser Asp Leu Leu Glu Leu
 65 70 75 80

Met Val Lys Arg Met Asp Ala Leu Ala Arg Leu Glu Asn Ser Ser Glu
 85 90 95

Leu His Arg Ala Gly Gly Asp Leu His Phe Pro Ala Asp Arg Met Pro
 100 105 110

Pro Gly Ala Gly Leu Met Glu Arg Ile Gln Ala Ile Ala Gln Asn Val
 115 120 125

342-10PCT.txt

Ser Asp Ile Ala Val Lys Val Asp Gln Ile Leu Arg His Ser Leu Leu
 130 135 140

Leu His Ser Lys Val Ser Glu Gly Arg Arg Asp Gln Cys Glu Ala Pro
 145 150 155 160

Ser Asp Pro Lys Phe Pro Asp Cys Ser Gly Lys Val Ala Val Asp Ala
 165 170 175

Cys Pro Leu Asp Leu
 180

<210> 51
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 51
 agatgcctgg tcaccctgag a 21

<210> 52
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 52
 ggcccccat cacttctgtg 20

<210> 53
 <211> 396
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 53
 ctgcaagacc gcatcgccac gttcttcttc ccaaaaggca tgatgctcac cacggctgcg 60
 ctgatgctct tcttcttaca cctgggcatc ttcacagag acgtgcacaa cttctgcatc 120
 acctaccact atgaccacat gagctttcac tacacggctcgc tcctgatggt cttccagggtg 180
 atcagcatct gctgggctgc catgggggtca ctctatgctg agatgacaga aaacaatgct 240
 caacggagcc atgttcttca accgcctgtc cttggagttt ctggccatcg agtaccggga 300
 ggagcaccac tgaggcctgg ggagtcggaa cagggctaag gagggggaag caaaaggctg 360
 cctcgggtgt ttttaataaag ttgttggtta tttcca 396

<210> 54
 <211> 99
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

342-10PCT.txt

<400> 54

Met Met Leu Thr Thr Ala Ala Leu Met Leu Phe Phe Leu His Leu Gly
 1 5 10 15

Ile Phe Ile Arg Asp Val His Asn Phe Cys Ile Thr Tyr His Tyr Asp
 20 25 30

His Met Ser Phe His Tyr Thr Val Val Leu Met Phe Ser Gln Val Ile
 35 40 45

Ser Ile Cys Trp Ala Ala Met Gly Ser Leu Tyr Ala Glu Met Thr Glu
 50 55 60

Asn Asn Ala Gln Arg Ser His Val Leu Gln Pro Pro Val Leu Gly Val
 65 70 75 80

Ser Gly His Arg Val Pro Gly Gly Ala Pro Leu Arg Pro Gly Glu Ser
 85 90 95

Glu Gln Gly

<210> 55

<211> 22

<212> DNA

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> oligonukleotid

<400> 55

ccgttgagca ttgttttctg tc

22

<210> 56

<211> 22

<212> DNA

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> oligonukleotid

<400> 56

tgctcttctt cttacacctg gg

22

<210> 57

<211> 539

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 57

gggtgccttaa tgtttggtggc atggatgact actgttagca taggtgtact ggttgcccgg 60

ttcttcaagc cagtttggtc aaaagctttc ttgcttggtg aagcagcttg gtttcaggtg 120

catcggtatgc tcatgttcac cacaactgtc ctcacctgca ttgcttttgt tatgccgttt 180

atatacaggg gaggctggag taggcatgca gggtaccacc catacctcgg ctgtatagtg 240

342-10PCT.txt

```

atgacttttg cagttcttca gcctcttctg gcagtcctca ggccaccttt acatgaccca      300
agaaggcaaa tgtttaactg gactcattgg agtatgggaa cagctgctag aataatagca      360
gacttaaaac aatctggaaa atgtgggtgc atctctttta aggattggta gattacgcag      420
ccataaaaaa gaatgaagtc atgtcttttg tagcaacatg gatgctgctg gaagtgatta      480
tcctacatga attaatgcag aaacagaaaa tcacatacca catgttctca cttataaat      539

```

<210> 58
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 58

Met Phe Val Ala Trp Met Thr Thr Val Ser Ile Gly Val Leu Val Ala
 1 5 10 15

Arg Phe Phe Lys Pro Val Trp Ser Lys Ala Phe Leu Leu Gly Glu Ala
 20 25 30

Ala Trp Phe Gln Val His Arg Met Leu Met Phe Thr Thr Thr Val Leu
 35 40 45

Thr Cys Ile Ala Phe Val Met Pro Phe Ile Tyr Arg Gly Gly Trp Ser
 50 55 60

Arg His Ala Gly Tyr His Pro Tyr Leu Gly Cys Ile Val Met Thr Leu
 65 70 75 80

Ala Val Leu Gln Pro Leu Leu Ala Val Phe Arg Pro Pro Leu His Asp
 85 90 95

Pro Arg Arg Gln Met Phe Asn Trp Thr His Trp Ser Met Gly Thr Ala
 100 105 110

Ala Arg Ile Ile Ala Asp Leu Lys Gln Ser Gly Lys Cys Gly Cys Ile
 115 120 125

Ser Phe Lys Asp Trp
 130

<210> 59
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 59
 ttgtggcatg gatgactact

<210> 60
 <211> 20

342-10PCT.txt

<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 60
catcactata cagccgaggt 20

<210> 61
<211> 3317
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 61
acactgcgtc cccatcagct caaagaatac gcatggggac aagcctgggg ggccgtctga 60
gagtcccca accctggatc cccacggcag cccccactgt tgggtttttc agtggctggt 120
gtgccctggg ctggtcacct ctgcattttg ctctgctggg agtttgctcc tggccctcca 180
acagcgctc ctctgtgagg aggaactcct gttcccgtgg ctctgctggc tctggaggct 240
ggagtccccg tgctggggcc tcctgggcgg gttctctctt gctgccgcca gtacctggcc 300
cctctcgtcc tcctgggtag cctgggagga atggcagaag aaagcagtga agccaggtag 360
cagtagcccc gccacccac caggctctgc tgtaggctgg gctctcaagg cagctgctcc 420
aggagggggc ccctaggaag ggactgccac actcctggga gcgttcctgg cccctccag 480
tgcaaatgac cctggggccc aaggctccga acacccgccc ctctgctcca ggctagcttg 540
gctgagcccc atgcttctca aggtgaggag ggcgtccttg aagcctccgg ccaccccaca 600
ccaaggagct ttcagggcag gaaatgtgat cgggcagctg atttatctcc ttacctggtc 660
tttgttcaca gcctggctcc ggccccccac cctgctgcag ggcccgagga cgtctcccca 720
gggggtccca cctcggctct cttgggggga ctgtgctgag ccagctgcc tctgtgagat 780
gaagataaga aggcgaagac atgaagggcc tgcctggggg cagtctggct ttcttgagg 840
ggggctgcac ctggttccct cctccctctc gctggcagcc tgcgggggtg tgaggatgaa 900
ggggctgtgg ggccggggtg cagggattag agggagggtga ctgccatctc ttcctcctca 960
tcgtgttttt cacctcttaa gtcaacttta gattctcgga ctgagagttc tctcctgacg 1020
gtggcagggg cctcagatca ccggtgcaga cagggccaga cagggccaat gtggggagcc 1080
actcagcctg tggcctctgc aggagggagg tcggaggcct cagcagccac cccggccacc 1140
tcctgaaaca gtgaatgtcc ttcattttca gctggcaagc tctgatctta caacgaggta 1200
tggaactgtt cagaaaactt tcagcagacg ttcgagggaa aacagctcag cttcccatgc 1260
ccccacctc tgccaggagc gaccccatat ccccaaaca gaattctggt agcccgggac 1320
cacagggtct tcctgtgcct cccctgccag ctctgcatga ctttgtcacg tacttgagtg 1380
ctggctgaga tgatgctacc gctaccaaac aggtgggagg ccagccccag cccagcccc 1440
agccccaccg gggccggagc tcccggtgaa gaagcgtctg cctgggttcgc aggtgtccag 1500
gacacaccag tcgcctgact cccggtcagg caaacgcaca catcaagttc ttgcaagcca 1560

40/223

342-10PCT.txt

```

gggctctgct ggcattctca agaggaggga gggtcctggc cctgaccaca gggctccctt 1620
aacaggagga gttacaaact cggcttcctg gggggcatcg tgggggtgtgc tgcctgccag 1680
gagacccac tcctgggtcac ggggttccgt cccacacagt ggcaggagcc atgcatgatt 1740
cttggtgtaa gaagaacccg cacagctatg tggctctgccg cccagcaggg aagccccac 1800
atcagcccta agggaaacttc ccaaagctca gcagggtgcct cttcctgcca tccgctaggt 1860
cttctcttgg cccctctccc aagccttgac ccatagctga cacttctaga aaagtcttta 1920
ccgagaaacg gaccggctgc atgggtggtg aggagggcag ttgcccaggg cctggcatca 1980
gaggggcctg tggctaaggc tgtcctgaaa ttcttaatca ttttacctct gaacttgccg 2040
gtttttgttg ttgttttttg aggcagagtc ttgctctgtc acccaggctg gagtgcagtg 2100
gtgcgatctt ggcttactgc aacttccgac tcccagggtc aagcgattct cctgcctcag 2160
cctcccagat agctgggact acagaagtgc accaccacac ccggttaatt tttgtatttt 2220
tagtagagac ggggtttcac catgttggtc aggtgatct caaactcctg atacaccgc 2280
ctcggcctct caaagcactg ggattacagg tgtgagccac cgcgccggc cttttcctg 2340
cctcctaaac aagtggccag gaattctcct cctgcaccgg gtcccagat tgtgtggcaa 2400
gccctgcaga tggcacaggg gactgggtct tcctcgtgga aagccaggcc cggacacctc 2460
tcgggcatcg cctgttgggg tgaccctccc acaccagcc tggaaacctc gccagctcag 2520
cctccgtccg ctgagaaatc aaggtgacct tgtggctcag ccctcagggg gcactacca 2580
cacaagagtt ccctttcaag accccctgtt cggggctggg gccccagga acggttgggg 2640
caccttctg gggccctgtt tttccccagg agcggggcct gggagctgag ggcgtctcat 2700
ctccccacag gcattctgct ctgctcctgg ctgccactca cccctgtgag atgctgaggg 2760
caggatacct gtctgtgctg ggcgtgggaa aaaggagaa agcctggcag agggttgggg 2820
gctaagaagc aaagggcgtg gaagggccac cgtgcacttt tgaagtctct acttgccagt 2880
ggccaccca cctctccctg ccctcatcca aggacggaca ggcctggcag gtggaccgga 2940
gctgtggggc agaagcatcc caggcctggc ctgagaggag ggaggccatg gtgaaagtgg 3000
aggctgtctg catccacctc cccagccttt gtcaccggga cctcagcctg acccaggcc 3060
caccacaggc tgctcaccga ggtgggtacc ctgcccaccg ccagctcaga tgcggtgtgt 3120
ggactccctt ctctctgggg gtgagcggga gttccctccc ctccacatca ggagctgggg 3180
gagagctgga gggccctggg atccccttga ccctggtcat cagccccagc cctgacaggc 3240
cctgcgtgtg ccatgtgtgg cctgggtttg gagctcagca ccctgcggga attctattaa 3300
atctccgatt ttatctg 3317

```

<210> 62
<211> 129
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 62

41/223

342-10PCT.txt

Met Leu Leu Lys Val Arg Arg Ala Ser Leu Lys Pro Pro Ala Thr Pro
 1 5 10 15

His Gln Gly Ala Phe Arg Ala Gly Asn Val Ile Gly Gln Leu Ile Tyr
 20 25 30

Leu Leu Thr Trp Ser Leu Phe Thr Ala Trp Leu Arg Pro Pro Thr Leu
 35 40 45

Leu Gln Gly Pro Arg Thr Ser Pro Gln Gly Ser Pro Pro Arg Ser Pro
 50 55 60

Trp Gly Asp Cys Ala Glu Pro Ser Cys Leu Cys Glu Met Lys Ile Arg
 65 70 75 80

Arg Arg Arg His Glu Gly Pro Ala Trp Gly Gln Ser Gly Phe Leu Ala
 85 90 95

Gly Gly Leu His Leu Val Pro Ser Ser Leu Ser Leu Ala Ala Cys Gly
 100 105 110

Val Val Arg Met Lys Gly Leu Trp Gly Arg Gly Ala Gly Ile Arg Gly
 115 120 125

Arg

<210> 63
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 63
 ccccaaggct ccgaacaccc 20

<210> 64
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 64
 cccgatcaca tttcctgccc 20

<210> 65
 <211> 3338
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 65
 gtaggaagta tatgggtagg gtcagataat atttctgaaa ggaaacaccc aggagtatcc 60

342-10PCT.txt

caagttaatg acatttttaga ccctccaaca accacacaag tcagctcctt ggaaagactc	120
tggttacttt taaaaagcaa accaggagaa ttttcataat acctgataac tatgtaagac	180
ttggaatatt tgaattttcta ggacatggga ttgtgcaacc attcatttta tcccataata	240
ttgaaatctc cctcagataa gcctctcggc acctaataga gttttcttag tgaagggtcta	300
cctttctgtg ggtaacaggg aaggggcaaaa taaacaacca aataatatca taatcacgag	360
tgtcaatgat tgctggaaca ggtgggggtt ggtcattaaa ttctagttgt ttccactatt	420
ccagtaggag ttgtgtgaat gttagcaaaa gaccagggtg ttacgatctg actgtgtttc	480
atcaattgcc ttgacttttg gatgaaatgc gatttgagga catatcatta ttagatttgc	540
cacagattcc aatttttttc tctaataatga ggctaaccat gatgtccttt cccaggaagg	600
acaatctctc ctttatcagg gaaaaatcag taggggcttc ctcaattttc tccttcaccc	660
ccaccacaga gtcataagagg tcaagtcctt ttcttgtaga acctaaaaaa tgcaaattcc	720
aaggttgctg ctatgggtgta ctaattttgt cacagtgaac tgccctgtca cagggcgtat	780
gtgttctgtt atacagttga aatattgggt atactattga aatgtttttg tactattgaa	840
atcccaaata aacttaattc taaaagaagc atgacctcaa cagcctcaca cctacttata	900
tcttgtagtt ctttctgtct aatgctggca atctaagcat gttccaggca agcaacattc	960
aatagcgttt tactgctcca ataagttggt tcaattagca atgtcaaagg cagtcactaa	1020
atagatagtg tataaccttc atacaatctc gtattatttt ccactaatta ctatagaaaa	1080
atcgatgaag tttcattaca atggaataac ttcaatcaca cttcaaaaac tacatacggg	1140
agatagccac aacttgctgc tctcaaaaaa cacagagatg gcatctttac tttgtttcaa	1200
atccccaacc ctgggtggcg tccaaagtta tggcagttat aacccttat gtcattataa	1260
ggaggaaggg taaatattaa gtcaacatcc tttaaagcta agagtatgac tacagtgggg	1320
tggaaatttg gacttcatgc ccactccctg tttctgttct attttacctt tcctgacctc	1380
taagccaaca ggagaggggg aagggccaca cttttgtgac cttgtttaa gaattgtgag	1440
tttaggaaac aaagatggac ttctgagggg gtagttgagg atgggctgaa ggcacagaag	1500
aaaccagctg gtgtgcccct ctccccacta gcagaccctt cttcctcatt ggttcagggc	1560
aaacaatccc ccaaaaattc aagaaaacta acttagagtt attttctgtt atttctcttt	1620
tccttgatct ggagccaatg cagaaagaaa tctaaagggt aaggaaaggc agcgttcagc	1680
actgagcaag tccatgttgg agaaagtcca cagggaattg gaaatccttg tcttcgtggt	1740
tcctggctca gcaggacccc tgtggggcct ctccctctct tgggaaagag attgctctag	1800
aaggtttact acaccagtga ggagaagatg agcgcaaggg ggattggccg gctgagggcg	1860
aatcaagac tggagccaag tgcgctgagc tctcacatga ggtcctttgc tcctgttccc	1920
tggaggcata agtggctggg gtagagagaa gcaggggtat ttcttctgtc ctttcttgct	1980
tagggattgg gggtggaat ctccccgc ataaaggaaat ttgaaaagac aaactatggc	2040
tgcttcttca agcaaaccac ctcaccacac tatccagggg ataaaacccg cttgctgctg	2100

342-10PCT.txt

ctaaattatg ccaagagaga acattctgat atttctcctc aattctaggc atgacagcgt 2160
 gacttggtgc ttaaaggcat ggagttttga gttgcagacc taggtttgag tgctgaatct 2220
 actagcttca ggggtgttaa aaagtttctt aatctctcta aaccttattt ttctcaaaga 2280
 taaaaaactg ggtgtagttg tgagtatagt gaatgcacat agtatgtgcc tttggcatgt 2340
 taattcacta ttattctgga cataatttct cctaagaaaa aggatgaact aattgcaggg 2400
 cctagcctaa gctctgagaa gtcattcgtt atagcatttc agtccatagt aaacaagaag 2460
 aaatgaggta aagagtttaa accaggggaag gcatagctgt ggtcaccaaa caacctgtta 2520
 aaggcgagct gtaggcacca aaaaacctat tatggactga attgtgttcc tcaaattcat 2580
 atgttgaagt gctaacccca agtaccaa atgactgtat ttggggatag ggtccctgaa 2640
 gaagtcactc agctggaagg agtcatattg gattaggtgt tgggaattgg ctggccaagg 2700
 gagaaatcaa ggctggaacc aagtgtgaa ctctcacatc aggtcctttg ctctgttcc 2760
 ctggacccta atccaatatg actggcatct ttatatgaag aggaagaggc accagagggg 2820
 acacacgcag agaaaaggcc atgtgtggac acagtaagat gacggacatc tgtaagccaa 2880
 ggagggaaac ctgagaagaa accagccttg cctgcacctt gatcttggag gtccagtctc 2940
 cagaactgtg aaaaaaatga actggtgttg tttaaatccc ccagtcgtgg tattttgtca 3000
 tgggtggccct agaagacaat atacaacca aaggaatatt ctttccactt tctccctctt 3060
 ccactttata gttttttctc cttcgtttct ttcttttctt cttttacttt ctttttcttc 3120
 tcttctcttt cctctggttt ttaattttaa ttttaatttt tggccttcct atacctccat 3180
 ttgcctctcc aggaagctga attccagaca attaatcatt catctcatca gtccagcaaa 3240
 gcaaatgccc tcaatggttt cttttgtgat tcgattatta tgggatcaga atgtatctta 3300
 ttctctctggg aaaaatgaaa cataaaaatt tcagaaat 3338

<210> 66
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 66

Met Asn Trp Cys Cys Leu Asn Pro Pro Val Val Val Phe Cys His Gly
 1 5 10 15

Gly Pro Arg Arg Gln Tyr Thr Thr Gln Arg Asn Ile Leu Ser Thr Phe
 20 25 30

Ser Leu Phe His Phe Ile Val Phe Ser Pro Ser Phe Leu Ser Phe Ser
 35 40 45

Leu Leu Leu Ser Phe Ser Ser Leu Leu Phe Pro Leu Val Phe Asn Phe
 50 55 60

Asn Phe Asn Phe Trp Pro Ser Tyr Thr Ser Ile Cys Leu Ser Arg Lys
 65 70 75 80

44/223
342-10PCT.txt

Leu Asn Ser Arg Gln Leu Ile Ile His Leu Ile Ser Ser Ala Lys Gln
85 90 95

Met Pro Ser Met Val Ser Phe Val Ile Arg Leu Leu Trp Asp Gln Asn
100 105 110

Val Ser Tyr Ser Ser Gly Lys Asn Glu Thr
115 120

<210> 67
<211> 19
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 67
ctaaaggtga aggaaaggc 19

<210> 68
<211> 17
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 68
cgctcatctt ctcctca 17

<210> 69
<211> 1119
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 69
tcaccctcct ggccaattgt gttgcacctt gggcactgaa tcacatgagc cgtcgactaa 60
gccagatgct tctcatgttc ctactggcaa cctgccttct ggccatcata tttgtgcctc 120
aagaaatgca gaccctgcgt gtggtttttg caaccctggg tgtgggagct gcttctcttg 180
gcattacctg ttctactgcc caagaaaatg aactaattcc ttccataatc aggtacaaaa 240
gtttatgtgt gctctgtcat tctcaaaatg gacctgtctc aaccaattga cacttaacaa 300
gggaaaaaaa tccaagacaa gttagttaaa aaacaatcaa atgtaatagt cataaaaaca 360
acaaattaca gcccaagttt atatcaagct gactttgttc cagacgctgc attaagtctt 420
ttaatgcagt atcccatgta ctttctgaac cacctgaaag gttgatgtta aggaaaatag 480
cattttgtaa atgataaaaa tgtgtctaat tcacttgtga atctaaaata aattgctagc 540
aaataagaga aaatttcaaa agcaagagta tgttatcacc tccatgtgtt taagtgtcga 600
tccataatca cagcaaaatg ataaatcaca aattatatgt atgattttta acaacttttc 660
ctctgttgct gtttttactc caaggggaag agctactgga atcactggaa acttttgctaa 720

45/223

342-10PCT.txt

tattggggga gccctggctt ccctcatgat gatcctaagc atatattctc gacccctgcc 780
 ctggatcatc tatggagtct ttgccatcct ctctggcctt gttgtcctcc tccttcctga 840
 aaccaggaac cagcctcttc ttgacagcat ccaggatgtg gaaaatgagg gagtaaatag 900
 cctagctgcc cctcagagga gctctgtgct ataggctctgt gctgaggaaa gcaaacacc 960
 atttagggct accatcccc aaaaaggctt agatctgggc tattcccatg tagtcagtgc 1020
 ctttgccttt ggtgtatcct catcccttcc acagtgcct catacatccc ctgagcctca 1080
 ctagatcaca cagaccatct ctgccagcc tgtccagga 1119

<210> 70
 <211> 97
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 70

Met Ile Phe Asn Asn Phe Ser Ser Val Ala Val Phe Thr Pro Arg Gly
 1 5 10 15

Arg Ala Thr Gly Ile Thr Gly Asn Phe Ala Asn Ile Gly Gly Ala Leu
 20 25 30

Ala Ser Leu Met Met Ile Leu Ser Ile Tyr Ser Arg Pro Leu Pro Trp
 35 40 45

Ile Ile Tyr Gly Val Phe Ala Ile Leu Ser Gly Leu Val Val Leu Leu
 50 55 60

Leu Pro Glu Thr Arg Asn Gln Pro Leu Leu Asp Ser Ile Gln Asp Val
 65 70 75 80

Glu Asn Glu Gly Val Asn Ser Leu Ala Ala Pro Gln Arg Ser Ser Val
 85 90 95

Leu

<210> 71
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 71
 ttctggccat catatttgctg c

21

<210> 72
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>

46/223
342-10PCT.txt

<223> oligonukleotid

<400> 72

agtgattccc agtagctctt c

21

<210> 73

<211> 2837

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 73

atatcacctc ctaggaaata tgcagtaaga tggattgtgt gtctaaaggt taaactcttt	60
ttccaacaga tggatctagg ccgtatggag gattcactgc ttctcatacc tccagtgaag	120
atgcagataa agtgggatgt tgtaaatagt cttcatttta atcaggaaga agctgctatg	180
gtgaatttaa aacttgtaat gccattagat gagcttctag cacagtttca gtcattgtac	240
catgaggatt ggtgtgacct gttccatatt ccgtgggtcca ttatttggtg ctgaaagaga	300
ccatctacct cctagaagtg tgtgggtggg ctcttccaaa tactcctgaa ggaaacttta	360
cttctcctgg ctatgatgga gtcaggaatt actcgagaaa cctaaactgt gaatggactc	420
tcagcaatcc aaatcaggga aattcatcta tttatattca ttttgaagat ttttacctag	480
aaagtcacca agactgtcaa tttgatgtcc ttgagtttcg agtggggttg ttaagagcct	540
ggtaagaagt gcaagattga caaaggtaag gttagtagcg gaggtaagtg aaagcttgaa	600
tataggaaac cttggaccac ttgccattgc agtggataaa attttcaaga tttcgttgaa	660
tttgaaagtc aaagattcca ttttaaagcc attgactacc attgtccagt cgctattggg	720
gccaggccat gttacaaagg atattgaacg tttgggctta atgtgagggc ttgtgacctt	780
gagtctggag gttgcaaggg agacagccaa gtgatgtgtc atggggaaac cttcttcagg	840
tggattttga ggcttcactg caatactagc ttctgtgtgc tgctgcaaca aattattatt	900
attattatta ttattattat tattattatt ttcagatgga gtctcgctct gtcactcagg	960
ctggagtgca gtggtgcgat ctgagctcgt tgcaagctcc gccttggtggg ttcattgcat	1020
tctcgtgcct cagcctccca agtagctggg actacaggaa cccgccacca cacctggcta	1080
atgtttcgtt tttttagtag aggtgggggt tcatcgtgtt agccaggatg gtctcggtct	1140
cctgacctag tgattcacct gtcttgacct cccaaagtgc tgggattaca ggcgtgagcc	1200
acacacttag tgtctttaaa caacatatat gtattctctc acagtctctg aggccagaat	1260
tctaaattcc ctccactga gtcaagggtg gagcagggca agtgccttcg gaggtctgtg	1320
gggagaatcc atttcttggc tctggaggca gcctgcactc ctgactttt gatgccctcc	1380
ttgaatgact ccaatttctc gcttccatca ctacacctcc caccactctc ccatcacctg	1440
ctctgctctt acaaggatca gtgagtacat caacttgcca cctaaagaag ccgggataat	1500
cttccctgcc aaaggtcctt aacttcatta catctgcaaa gcttctttta ccatataagg	1560
tgcaccgggt acttcttgag cattgggatg atctgcttca cctccagtca cacagcttcc	1620
aggcactggg agtgggtcctc ctgcaggatg ttcagcttcg acttggccag agaaatggaa	1680

342-10PCT.txt

tggttgcatc	acttatctac	gtaaacaatt	gaagaattgt	ctgaaagaaa	agcagaagga	1740
acatctgaag	gaacacctga	tgaggctgca	cccttggcgg	aaagaacacc	tgacatggct	1800
gaaagcttgg	tggaataacc	acctgatgag	gctgcaccct	tggtggaggg	aacagctgac	1860
aaaattcaat	gtttggggaa	agcaacatct	ggaaagtttg	aacagtcagc	agaagaaaca	1920
cctaagaaaa	ttatgaggac	tgcaaaagaa	acatctaaga	aatttgcatg	gccagcaaaa	1980
gaaagacctt	ggaagatcac	atgggaggaa	aaataaacat	ctgtaaagac	tgaatgcgtg	2040
gcaggagtaa	tacctaataa	aactgaagtt	ttggaaaaag	gaacatctaa	gatgctcacg	2100
tgtcctacaa	aagaaacatc	tacaaaagca	agtacaaatg	tggtatgtgag	ttctgtagag	2160
tctatattca	gagtctcacc	ctgtcaccca	ggctggaatg	caatggcacg	atctcggctc	2220
actgcaacct	ccacctccca	gaaggaagca	acaaagacag	caactgaaca	acaagaaaat	2280
gatattggaa	ttattgaatg	agcgccataa	gatctaacaa	ataagatgcc	cacatcagag	2340
tcaggacaaa	aagaagatac	gaaatcacct	tcagtttctg	aggtcacagc	tatggatgtg	2400
gaagagatag	gaaaggcctc	accacttaag	atagaagcag	cagctgcata	gtggtaacag	2460
caatgagtgg	atgtcaaaaag	acagattcaa	ctagcctatc	aatattcttg	ggtgcagttc	2520
cttctcatga	aagagcaagg	gaacttaaaa	aatatcactg	tgaacaactt	acagcaaaaa	2580
taaaacaaat	gaaaaataag	ttttgggtac	tacaaaagga	actatcagaa	gcaaaaaataa	2640
aattgcagta	agtgaatcaa	aagggttaaat	gggaacaaga	gctctgcagt	gtgagcttgg	2700
aatgaagtgg	ataatagtga	gaccttggtg	gtacaagact	atgtaacaca	acctgcactt	2760
ctcaacaaaa	aattgctttt	ctgacttctg	cactcagtag	gtatctttgg	aaaataatct	2820
cctattggta	ctgaggc					2837

<210> 74
 <211> 102
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 74

Met Cys His Gly Glu Thr Phe Phe Arg Trp Ile Leu Arg Leu His Cys
 1 5 10 15

Asn Thr Ser Phe Leu Leu Leu Leu Gln Gln Ile Ile Ile Ile Ile Ile
 20 25 30

Ile Ile Ile Ile Ile Ile Ile Phe Arg Trp Ser Leu Ala Leu Ser Leu
 35 40 45

Arg Leu Glu Cys Ser Gly Ala Ile Ser Ala Arg Cys Lys Leu Arg Leu
 50 55 60

Val Gly Ser Cys His Ser Arg Ala Ser Ala Ser Gln Val Ala Gly Thr
 65 70 75 80

Gly Gly Val Ser Ser Cys
100

<400>	77						
gatctctccc	atgaagtgac	caggatagag	aagcaccaga	accgccaaaa	gtatgggctg		60
tgcgtcatct	tcctttcctg	taccatgatg	cccaacttta	aagagctgat	ccatttcgag		120
gtcagcatcg	gtcactatgg	gaacaagatg	gacctgaatt	acaagcctct	agtctcaagc		180
acaccgtaca	gcccagtgat	atatgatggg	aacatctacc	attatgtgcc	ctggtacaac		240
accaagcctg	tcgtggccgt	gacctccaac	tgggaggacg	tcagcttccg	catgaactgc		300
ctcaacctcc	tccacttcac	tcgggaccgc	ctgaaagcca	acctggacac	cctgaaatcc		360
acgcggaatc	cgaaggatcc	agctctcctc	taccagtggg	agaaactgct	gagggagctg		420
gcagaggact	gcaagcgccc	tctgccctgc	atgacctatc	agcccaaagc	caccagcctg		480
gacaggaaga	ggtggcagct	ccgcagcctc	ctcctgcagg	aactggccca	aaaggccaag		540
caagccaagc	ccaaggacat	ggtggccaca	gcggaggact	ggctgtaccg	cctcaacacc		600
gtgctccctg	agccccagat	gggcctccct	gacgtgatga	tttggctggt	ggccaaggag		660
cagcgagtgg	cctatgcaca	gtacccagag	ggtgaaggac	agaaggatgt	gctcccagct		720
cacctccggg	tctgcatgtg	gcttggaat	gtcacagaca	gcaaggacct	gcagctgctc		780
cgccagggtg	acacagcggg	gtacgccgag	atggtgagtg	tatgagaatc	aggccaagta		840
taaagaccag	tgggggcagc	aggggctgta	tactgcccc	aacttctcgg	atgtcatggg		900

342-10PCT.txt

gaacaagacc	ctcccatga	cggatttcca	accacccctg	ggatggcact	ggcaggacag	960
ctggacagt	gaacctcaga	gaaggctcct	cctggacata	gacatcaaca	agagccaggt	1020
gctggaggag	gtatatgaga	accagggccg	tgacaccaga	ggggcctggg	ggcctgccgc	1080
catcccaaac	acagacgtga	atggacagcc	catggaggcc	cgggagaacg	tgaagtgcc	1140
ccaaggctgg	cactttaaga	aggactgggt	ggtggagctg	aaccacgcag	tggacagtaa	1200
gggctgggag	tatggagtgg	ggatcccacc	gtcgggcctg	ccccaggtct	ggagcccgtt	1260
ggagaagacc	taccactcgt	gccgccgccg	gcgctgggcg	cgtgtgcgct	tcaggaacca	1320
tggggagctg	agccacgagc	aggagaccct	ctccttcctg	cagctgggcc	tggccaaggg	1380
cgaggaggag	ggctgggagt	atgacacctt	cggctccaag	ttccacctca	accctcagcc	1440
ccagagccgg	ttccgccgcc	gctgctggcg	ccgcaggctg	gcccccaaca	aggacaaggg	1500
catcgcgccc	atattcctcc	tggaggggtc	cttggctatg	gatctgaaat	accacgctgg	1560
gaaggaagag	gacagcaaga	catggccatg	gggtctggac	agacagttca	gggacccccca	1620
gaggcaggac	acccggcccc	ccaacttgcc	cttcacttac	tgcaccttca	ataagccccca	1680
ctactaccag	ctcttctgct	acatctacca	ggcccggaaac	ctggtgtcca	atcagatcct	1740
gacattccaa	gggcccttca	ttcgggtggt	cttcctgaac	cacagccagt	gcacccaaac	1800
cctgaggagc	tctgcaggcc	ccacatgggc	ccagacactc	atcttccagc	acctccttct	1860
gtacgagaac	ccacaggaca	ccaaagagag	cccaccgctt	gtggtgctgg	agctgtggca	1920
gcgtgacttc	tggggcaagg	agagcttggt	gggacggagc	gtgtggcccc	caatggtctg	1980
gctggatctc	caggaccgga	tcctgcccc	catgagggtg	catccccttg	taaaggagtt	2040
ggggaaggaa	gagggcgaga	tcttggcatc	ctgtgagctg	atcctccaga	ctgagaagct	2100
tggagagaag	cagctgccta	tcttaagcgt	tccctggaag	aatggggcat	acacactccc	2160
caagagcatc	cagcccacga	taaagaggat	ggccattgag	gtgctggcga	tgtgggatgg	2220
ggacggtggg	caggacaggc	gggggtggtc	tggagtgcgc	tgcagccttc	tgctggtcct	2280
ccctgactac	tggatccaaa	gctcacaccc	cgaaaaagac	tacctgggag	gtggagggag	2340
acaggagaga	aacgaagagg	ttctggtgta	acactggaaa	tcattttacc	acaaacctct	2400
gcagttagga	gtaggcaaag	ggctgtagca	tgcatgatca	cttgtgggac	tcacgctgcc	2460
cctgcgcagt	agcaactact	ttgcagagaa	ggaaatagag	gctccaagag	ataacacatt	2520
ccacgcacag	tgatgcaggg	actaactgac	agggccattt	aggcccagcc	ctgtctgact	2580
gcagatgcc	ggatgttgct	cacctctctt	ctgagagtag	catgagggtc	ctcattcaga	2640
agctgtgtgc	cctgccgcaa	atgtggcaaa	gagcacaaga	cggtcaggcc	tctgggactg	2700
aaggcttccc	caagatcagg	caacttggct	ggttcccgtc	ttaggccccg	aggaggccca	2760
aagtcagggt	gcagctatct	cctggcagga	tgccagggtca	ctgaatggcc	atggggctct	2820
caatgagcta	gacggcacag	gggccctgag	aaatccaggc	acttcctgct	tcttcaggcc	2880
tcagaggcag	tcggcttcag	gaactcctac	ctgagaactg	atgaggccag	acaaggcagc	2940

342-10PCT.txt

gggtgaggag	gggcaatgcc	tgcgggctat	ggaggtcagt	ggaggatgca	gccagtggcc	3000
agaggtcacc	tccctcatgg	gttgggggac	agcgtcccag	ccccgagggc	aagcactgat	3060
ccctcacagg	acggggaagc	ctgtccttgt	gcgccttcag	acactggctc	ctctgcagcc	3120
ccattccctg	gccctgcagg	ctcctgctgc	accgctattg	cccctcagcc	cccttctctg	3180
gccaggaccc	cattacagag	gcgctgcctg	ccccttgtcc	tgccctcctt	ctttgttctg	3240
gtagatcctg	gcctggggcc	ttcggaacat	gaagaaggcg	agctcccccc	agctcctggt	3300
ggaattcggg	gaagagtccc	tgaggacaga	acccatcagg	gactttcaga	ccaaccccaa	3360
cttccccgag	tctgagtctg	tcctagtcct	cacagtgtc	atgccgacgg	aggaggccta	3420
tgcactgccc	ctcgtggtga	aggtggtaga	caactggggc	ttcggccagc	agaccgtgac	3480
gggccaggcc	aacatcgact	tcctccagcc	ctacttctgt	gaccctggg	ctcaagacta	3540
tatgcaccca	aagcttccaa	cgctgtctga	gaagaagcac	caagacttcc	taggctacct	3600
ctacagaaag	ttctggttca	agtccagtaa	agcagaggat	gagtatgagc	atgaggtgga	3660
ctggtggagc	aagctgttct	gggccacaga	tgagcacaag	tccctgaagt	acaagtacaa	3720
agactaccac	accctcaagg	tgtatgagt	tgagctggag	gccgtgccag	ccttcaggg	3780
cctgcaggac	ttctgccaga	ccttcaaact	ctaccaggag	cagcccaagt	tggacagccc	3840
cgtggtaggg	gagttcaagg	gccttttccg	catctacccc	tttcttgaga	atccagaagc	3900
cccaaagccc	ccgctgcagt	tcttggtttg	gccagagaga	gaggacttcc	cccagccgtg	3960
cttgggtgcg	gtgtacatgg	tacgagccat	caacctgcag	cccaggact	acaatggcct	4020
gtgtgaccct	tatgtgatcc	tgaaactggg	caagacagag	cttggcaacc	gggacatgta	4080
ccagcccaac	actctggatc	ccatctttgg	catgatgttt	gaactcacct	gcaacatacc	4140
cctggagaag	gacctagaga	tccagctcta	tgacttcgac	ctattttcac	ctgatgataa	4200
gataggaacc	acagtcatcg	accttgaaaa	ccgactccta	tctggctttg	gagctcattg	4260
tgggctctcc	aaatcctact	gccagtcagg	gccctttaga	tggcgggatc	agatgcccc	4320
aagctaactc	ctagaacgct	atgccaagcg	gaaagggcta	cctccgcctc	tgttcagtc	4380
tgaggaagat	gctgttttct	ataatgggaa	aaagttcaag	ctgcaaagct	ttgagcccaa	4440
aaccctact	gttcatgggt	tgggacccaa	gaaggaacgc	cttgcaactgt	acctcctgca	4500
cacccagggg	ctggtacctg	agcacgtgga	gaccgcaca	ctgtacagcc	acagccagcc	4560
aggcatcgac	cagggaaagg	tgcaaatgtg	ggtggacatc	ttccccaaga	agctggggcc	4620
tcctggcccc	caagtcaaca	tcaaccccag	aaagcctaaa	cggtatgagc	tgcatgcat	4680
catctggaag	actgccaatg	tggacctggt	ggatgacaat	ttaagtagag	agaagacgag	4740
cgacatctac	atcaaagggt	ggttatacgg	gctggagaag	gacatgcaga	agacagacat	4800
ccactaccac	tcgctgactg	gggaggccga	cttcaactgg	cggttcatct	ttacatgga	4860
ctacctggcg	gcggagcgca	cgtgtgtcca	gagccagaag	gattacatat	ggagcctgga	4920
tgccacgtcc	atgaagtccc	cagcccagct	tatcatccag	gtctgggaca	atgacatctt	4980

342-10PCT.txt

```

ctccccgac gacttcctag gggtcctgga gctggatttg tctgacatgc ccctcccggc 5040
tcggcacgcc aagcagtgt ccatcaggat gatggacgcc gacccaagt ggccctatgt 5100
catccaatac aagcacttct ccctctttaa gaagaagact gtgactggct ggtggccttg 5160
ccaggctctc gatggtggca aatggcgctt gtcgggcaag gtgaagatga gcctggagat 5220
tctgtcagag aaggaagcct taatcaagcc agccgggcca ggccagtcgg aaccaacca 5280
gtacccaca cttcatcctc ccctacgcac caacacctct ttcacgtggc tgcggtcacc 5340
agttcaaaac ttctgtata ttttctggaa acgctatcgc ttcaaactca tagcctttat 5400
ggtcatatcg attatagcac ttatgctgtt taacttcata tattcagctc cgcactatgt 5460
ggccatgagc tggatcaaac ctcaacttca gctgtatcct ccattaaaa tattcaatat 5520
catcaattca ctaaaccaca gcaacgccag ctcttccatc ctccccaccc aggatccaaa 5580
cctaaagcct acaatagacc atgagtggaa actccacca ggaccacaa atcacctgag 5640
tgatatcttc ccagaacttc cagccccagg agactaatta gtccatgctg cctggcttct 5700
ctcctgctac caacagccct ccccttgggc tggctaccag ttctttgttt ctatcttcta 5760
gaatatatgc aagatgctag gaatattctg gctattgtgt tcagaaatca ctttcaacaa 5820
gacgagcaga gctgtaattt tccactgaaa taaacaagtt ctataaca 5868

```

<210> 78
 <211> 802
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 78

```

Met Lys Lys Ala Ser Ser Pro Gln Leu Leu Val Glu Phe Gly Glu Glu
1          5          10          15

Ser Leu Arg Thr Glu Pro Ile Arg Asp Phe Gln Thr Asn Pro Asn Phe
          20          25          30

Pro Glu Ser Glu Ser Val Leu Val Leu Thr Val Leu Met Pro Thr Glu
          35          40          45

Glu Ala Tyr Ala Leu Pro Leu Val Val Lys Val Val Asp Asn Trp Ala
50          55          60

Phe Gly Gln Gln Thr Val Thr Gly Gln Ala Asn Ile Asp Phe Leu Gln
65          70          75          80

Pro Tyr Phe Cys Asp Pro Trp Ala Gln Asp Tyr Met His Pro Lys Leu
          85          90          95

Pro Thr Leu Ser Glu Lys Lys His Gln Asp Phe Leu Gly Tyr Leu Tyr
          100          105          110

Arg Lys Phe Trp Phe Lys Ser Ser Lys Ala Glu Asp Glu Tyr Glu His
          115          120          125

```

342-10PCT.txt

Glu Val Asp Trp Trp Ser Lys Leu Phe Trp Ala Thr Asp Glu His Lys
 130 135 140
 Ser Leu Lys Tyr Lys Tyr Lys Asp Tyr His Thr Leu Lys Val Tyr Glu
 145 150 155
 Cys Glu Leu Glu Ala Val Pro Ala Phe Gln Gly Leu Gln Asp Phe Cys
 165 170 175
 Gln Thr Phe Lys Leu Tyr Gln Glu Gln Pro Lys Leu Asp Ser Pro Val
 180 185 190
 Val Gly Glu Phe Lys Gly Leu Phe Arg Ile Tyr Pro Phe Pro Glu Asn
 195 200 205
 Pro Glu Ala Pro Lys Pro Pro Leu Gln Phe Leu Val Trp Pro Glu Arg
 210 215 220
 Glu Asp Phe Pro Gln Pro Cys Leu Val Arg Val Tyr Met Val Arg Ala
 225 230 235 240
 Ile Asn Leu Gln Pro Gln Asp Tyr Asn Gly Leu Cys Asp Pro Tyr Val
 245 250 255
 Ile Leu Lys Leu Gly Lys Thr Glu Leu Gly Asn Arg Asp Met Tyr Gln
 260 265 270
 Pro Asn Thr Leu Asp Pro Ile Phe Gly Met Met Phe Glu Leu Thr Cys
 275 280 285
 Asn Ile Pro Leu Glu Lys Asp Leu Glu Ile Gln Leu Tyr Asp Phe Asp
 290 295 300
 Leu Phe Ser Pro Asp Asp Lys Ile Gly Thr Thr Val Ile Asp Leu Glu
 305 310 315 320
 Asn Arg Leu Leu Ser Gly Phe Gly Ala His Cys Gly Leu Ser Lys Ser
 325 330 335
 Tyr Cys Gln Ser Gly Pro Phe Arg Trp Arg Asp Gln Met Pro Pro Ser
 340 345 350
 Tyr Leu Leu Glu Arg Tyr Ala Lys Arg Lys Gly Leu Pro Pro Pro Leu
 355 360 365
 Phe Ser Pro Glu Glu Asp Ala Val Phe Tyr Asn Gly Lys Lys Phe Lys
 370 375 380
 Leu Gln Ser Phe Glu Pro Lys Thr Pro Thr Val His Gly Leu Gly Pro
 385 390 395 400

Lys Lys Glu Arg Leu₄₀₅ Ala Leu Tyr Leu₄₁₀ Leu His Thr Gln Gly Leu₄₁₅ Val
 Pro Glu His Val₄₂₀ Glu Thr Arg Thr Leu₄₂₅ Tyr Ser His Ser Gln₄₃₀ Pro Gly
 Ile Asp Gln₄₃₅ Gly Lys Val Gln Met₄₄₀ Trp Val Asp Ile Phe₄₄₅ Pro Lys Lys
 Leu Gly₄₅₀ Pro Pro Gly Pro Gln₄₅₅ Val Asn Ile Asn Pro Arg Lys Pro Lys
 Arg Tyr Glu Leu Arg Cys₄₇₀ Ile Ile Trp Lys Thr₄₇₅ Ala Asn Val Asp Leu₄₈₀
 Val Asp Asp Asn Leu₄₈₅ Ser Arg Glu Lys Thr₄₉₀ Ser Asp Ile Tyr Ile₄₉₅ Lys
 Gly Trp Leu Tyr₅₀₀ Gly Leu Glu Lys Asp₅₀₅ Met Gln Lys Thr Asp₅₁₀ Ile His
 Tyr His Ser₅₁₅ Leu Thr Gly Glu Ala₅₂₀ Asp Phe Asn Trp Arg₅₂₅ Phe Ile Phe
 Thr Met₅₃₀ Asp Tyr Leu Ala Ala₅₃₅ Glu Arg Thr Cys Val₅₄₀ Gln Ser Gln Lys
 Asp Tyr Ile Trp Ser Leu₅₅₀ Asp Ala Thr Ser Met₅₅₅ Lys Phe Pro Ala Arg₅₆₀
 Leu Ile Ile Gln Val₅₆₅ Trp Asp Asn Asp Ile₅₇₀ Phe Ser Pro Asp Asp₅₇₅ Phe
 Leu Gly Val Leu₅₈₀ Glu Leu Asp Leu Ser₅₈₅ Asp Met Pro Leu Pro₅₉₀ Ala Arg
 His Ala Lys₅₉₅ Gln Cys Ser Ile Arg₆₀₀ Met Met Asp Ala Asp₆₀₅ Pro Lys Trp
 Pro Tyr Phe Ile Gln Tyr Lys₆₁₅ His Phe Ser Leu Phe₆₂₀ Lys Lys Lys Thr
 Val Thr Gly Trp Trp Pro₆₃₀ Cys Gln Val Leu Asp₆₃₅ Gly Gly Lys Trp Arg₆₄₀
 Leu Ser Gly Lys Val₆₄₅ Lys Met Ser Leu Glu₆₅₀ Ile Leu Ser Glu Lys₆₅₅ Glu
 Ala Leu Ile Lys₆₆₀ Pro Ala Gly Arg Gly₆₆₅ Gln Ser Glu Pro Asn₆₇₀ Gln Tyr

342-10PCT.txt

Pro Thr Leu His Pro Pro Leu Arg Thr Asn Thr Ser Phe Thr Trp Leu
675 680 685

Arg Ser Pro Val Gln Asn Phe Cys Tyr Ile Phe Trp Lys Arg Tyr Arg
690 695 700

Phe Lys Leu Ile Ala Phe Met Val Ile Ser Ile Ile Ala Leu Met Leu
705 710 715 720

Phe Asn Phe Ile Tyr Ser Ala Pro His Tyr Leu Ala Met Ser Trp Ile
725 730 735

Lys Pro Gln Leu Gln Leu Tyr Pro Pro Ile Lys Ile Phe Asn Ile Ile
740 745 750

Asn Ser Leu Asn Thr Ser Asn Ala Ser Ser Ser Ile Leu Pro Thr Gln
755 760 765

Asp Pro Asn Leu Lys Pro Thr Ile Asp His Glu Trp Lys Leu His Pro
770 775 780

Gly Pro Thr Asn His Leu Ser Asp Ile Phe Pro Glu Leu Pro Ala Pro
785 790 795 800

Gly Asp

<210> 79
<211> 21
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 79
tggtcagtcc tgaggaagat g

21

<210> 80
<211> 21
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 80
atgatgcatc gcagctcata c

21

<210> 81
<211> 3170
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 81

342-10PCT.txt

ggctcaccga	caacttcac	gccgccgtgc	gccgccgaga	cttcgccaac	atgaccagcc	60
tggtgcacct	cactctctcc	cggaacacca	tcggccaggt	ggcagctggc	gccttcgccg	120
acctgcgtgc	cctccggggc	ctgcacctgg	acagcaaccg	cctggcggag	gtgcgcggcg	180
accagctccg	cggcctgggc	aacctccgcc	acctgatcct	tggaacaac	cagatccgcc	240
gggtggagtc	ggcggccttt	gacgccttcc	tgctccaccgt	ggaggacctg	gatctgtcct	300
acaacaacct	ggaggccctg	ccgtgggagg	cggtgggcca	gatggtgaac	ctaaacaccc	360
tcacgctgga	ccacaacctc	atcgaccaca	tcgcggaggg	gaccttcgtg	cagcttcaca	420
agctggtccg	tctggacatg	acctccaacc	gcctgcataa	actcccggcc	gacgggctct	480
tcctgaggtc	gcagggcacc	gggcccgaagc	cgcccacccc	gctgaccgtc	agcttcggcg	540
gcaacccccct	gcactgcaac	tgcgagctgc	tctggctgcg	gcggctgacc	cgcgaggacg	600
acttagagac	ctgcgccacg	cccgaacacc	tcaccgaccg	ctacttctgg	tccatccccg	660
aggaggagtt	cctgtgtgag	ccccgctga	tcacacggca	ggcggggggc	cgggccctgg	720
tggtggaagg	ccaggcgggtg	agcctgcgct	gccgagcggg	gggtgacccc	gagccgggtg	780
tgactggtg	ggcacctgat	gggcggctgc	tggggaactc	cagccggacc	cgggtcgggg	840
gggacgggac	gctggatgtg	accatcacca	ccttgaggga	cagtggcacc	ttcacttgta	900
tcgcctccaa	tgctgctggg	gaagcgacgg	cgcccgtgga	ggtgtgctg	gtacctctgc	960
ctctgatggc	acccccgccg	gctgccccgc	cgctctcac	cgagcccggc	tcctctgaca	1020
tcgccacgcc	gggcagacca	ggtgccaacg	attctgcggc	tgagcgtcgg	ctcgtggcag	1080
ccgagctcac	ctcgaactcc	gtgctcatcc	gctggccagc	ccagaggcct	gtgcccggaa	1140
tacgcatgta	ccaggttcag	tacaacagtt	ccgttgatga	ctccctcgtc	tacaggatga	1200
tcctgctcac	cagtcagacc	ttcctgggtga	atgacctggc	ggcggggccg	gcctacgact	1260
tgtgcgtgct	ggcggcttac	gacgacgggg	ccacagcgct	gccggcaacg	cgagtgggtg	1320
gctgtgtaca	gttcaccacc	gctggggatc	cggcgccctg	ccgcccgtg	agggccatt	1380
tcttggggcg	caccatgatc	atcgccatcg	ggggcgctcat	cgtcgcctcg	gtcctcgtct	1440
tcacgtttct	gctcatgatc	cgctataagg	tgtatggcga	cggggacagc	cgccgcgtca	1500
agggtccag	gtcgtctccc	cggttcagcc	acgtgtgctc	gcagaccaac	ggcgcaggca	1560
caggcgcggc	acaggccccg	gccctgccgg	cccaggacca	ctacgaggcg	ctgcgcgagg	1620
tgaggtccca	ggctgcccc	gccgtcgccg	tcgaggccaa	ggccatggag	gccgagacgg	1680
catccgcgga	gccggagggtg	gtccttggac	gttctctggg	cggtcggcc	acctcgctgt	1740
gcctgctgcc	atccgaggaa	acttcggggg	aggagtctcg	ggccgcgggtg	ggccctcgaa	1800
ggagccgatc	cggcgccctg	gagccaccaa	cctcggcgcc	ccctactcta	gctctagtct	1860
ctgggggagc	cgcgggcccg	ccgaggccgc	agcagcgcta	ttcgttcgac	ggggactacg	1920
gggcactatt	ccagagccac	agttacccgc	gccgcgcccc	gcggacaaag	cgccaccggt	1980
ccacgccgca	cctggacggg	gctggagggg	gcgcggccgg	ggaggatgga	gacctggggc	2040

342-10PCT.txt

tgggctccgc cagggcggtgc ctggctttca ccagcaccga gtggatgctg gagagtaccg 2100
 tgtgagcggc gggcgggcg cgggacgcct ggggtgccga gaccaaacgc ccagccgcac 2160
 ggacgctggg gcgggactgg gagaaagcgc agcgccaaga cattggacca gagtggagac 2220
 gcgcccttgt ccccgaggagg gggcggggca gcctcgggct gcggctcgag gccacgcccc 2280
 cgtgcccagg gcgggggttcg gggaccggct gccggcctcc cttcccctat ggactcctcg 2340
 acccccctcc taccctccc ctcgcgcgct cgcggacctc gctggagccg gtgccttaca 2400
 cagcgaagcg cggggagggg cagggccccc tgacactgca gactgagac acgagccccc 2460
 tccccagcc cgtcaccggg ggccggggcg aggggcccac ttcttgatc tggctggact 2520
 agatcctatt ctgtcccgc gcggcctcca aagcctcca cccacccca cgcacattcc 2580
 tggtcgggtc gggctctggct tggggctccc ctttctctgt ttccctcgtt tgtctctatc 2640
 ccgccctctt gtcgtctctc tgtagtgctt gtctttccct atttgcctct ctttctctc 2700
 tgtcctgtcg tctctgtcc ctcggccctc cctggttttg tctagtctcc ctgtctctcc 2760
 tgatttcttc tctttactca ttctcccggg caggtccac tggaaggacc agactctccc 2820
 aaataaatcc ccacacgaac aaaatccaaa accaaatccc cctccctacc ggagccggga 2880
 cctccgccc cagcagaatt aaactttttt ctgtgtctga ggccctgctg acctgtgtgt 2940
 gtgtctgtat gtgtgtccgc gtgtagtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg 3000
 tgtgtgttgg gggaggggtga cctagattgc agcataagga ctctaagtga gactgaagga 3060
 agatgggaag atgactaact ggggccggag gagactggca gacaggcttt taccctctga 3120
 gagacttaga ggtggggaat aatcacaaaa ataaaatgat cataatagct 3170

<210> 82
 <211> 684
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 82

Met Thr Ser Leu Val His Leu Thr Leu Ser Arg Asn Thr Ile Gly Gln
1 5 10 15

Val Ala Ala Gly Ala Phe Ala Asp Leu Arg Ala Leu Arg Ala Leu His
20 25 30

Leu Asp Ser Asn Arg Leu Ala Glu Val Arg Gly Asp Gln Leu Arg Gly
35 40 45

Leu Gly Asn Leu Arg His Leu Ile Leu Gly Asn Asn Gln Ile Arg Arg
50 55 60

Val Glu Ser Ala Ala Phe Asp Ala Phe Leu Ser Thr Val Glu Asp Leu
65 70 75 80

Asp Leu Ser Tyr Asn Asn Leu Glu Ala Leu Pro Trp Glu Ala Val Gly
85 90 95

342-10PCT.txt

Gln Met Val Asn₁₀₀ Leu Asn Thr Leu Thr₁₀₅ Leu Asp His Asn Leu₁₁₀ Ile Asp
 His Ile Ala₁₁₅ Glu Gly Thr Phe Val₁₂₀ Gln Leu His Lys Leu₁₂₅ Val Arg Leu
 Asp Met₁₃₀ Thr Ser Asn Arg Leu₁₃₅ His Lys Leu Pro Pro₁₄₀ Asp Gly Leu Phe
 Leu₁₄₅ Arg Ser Gln Gly Thr₁₅₀ Gly Pro Lys Pro₁₅₅ Thr Pro Leu Thr Val₁₆₀
 Ser Phe Gly Gly Asn₁₆₅ Pro Leu His Cys Asn₁₇₀ Cys Glu Leu Leu Trp₁₇₅ Leu
 Arg Arg Leu Thr₁₈₀ Arg Glu Asp Asp Leu₁₈₅ Glu Thr Cys Ala Thr₁₉₀ Pro Glu
 His Leu Thr₁₉₅ Asp Arg Tyr Phe Trp₂₀₀ Ser Ile Pro Glu Glu₂₀₅ Glu Phe Leu
 Cys Glu₂₁₀ Pro Pro Leu Ile Thr₂₁₅ Arg Gln Ala Gly Gly₂₂₀ Arg Ala Leu Val
 Val₂₂₅ Glu Gly Gln Ala Val₂₃₀ Ser Leu Arg Cys Arg₂₃₅ Ala Val Gly Asp Pro₂₄₀
 Glu Pro Val Val His₂₄₅ Trp Val Ala Pro Asp₂₅₀ Gly Arg Leu Leu Gly₂₅₅ Asn
 Ser Ser Arg Thr₂₆₀ Arg Val Arg Gly Asp₂₆₅ Gly Thr Leu Asp Val₂₇₀ Thr Ile
 Thr Thr Leu₂₇₅ Arg Asp Ser Gly Thr₂₈₀ Phe Thr Cys Ile Ala₂₈₅ Ser Asn Ala
 Ala Gly₂₉₀ Glu Ala Thr Ala Pro₂₉₅ Val Glu Val Cys Val₃₀₀ Val Pro Leu Pro
 Leu₃₀₅ Met Ala Pro Pro Pro₃₁₀ Ala Ala Pro Pro₃₁₅ Leu Thr Glu Pro Gly₃₂₀
 Ser Ser Asp Ile₃₂₅ Ala Thr Pro Gly Arg Pro₃₃₀ Gly Ala Asn Asp Ser₃₃₅ Ala
 Ala Glu Arg Arg₃₄₀ Leu Val Ala Ala Glu₃₄₅ Leu Thr Ser Asn Ser₃₅₀ Val Leu
 Ile Arg Trp₃₅₅ Pro Ala Gln Arg Pro₃₆₀ Val Pro Gly Ile Arg₃₆₅ Met Tyr Gln

Val Gln Tyr Asn Ser Ser Val Asp Asp Ser Leu Val Tyr Arg Met Ile
 370 375 380
 Pro Ser Thr Ser Gln Thr Phe Leu Val Asn Asp Leu Ala Ala Gly Arg
 385 390 395
 Ala Tyr Asp Leu Cys Val Leu Ala Val Tyr Asp Asp Gly Ala Thr Ala
 405 410 415
 Leu Pro Ala Thr Arg Val Val Gly Cys Val Gln Phe Thr Thr Ala Gly
 420 425 430
 Asp Pro Ala Pro Cys Arg Pro Leu Arg Ala His Phe Leu Gly Gly Thr
 435 440 445
 Met Ile Ile Ala Ile Gly Gly Val Ile Val Ala Ser Val Leu Val Phe
 450 455 460
 Ile Val Leu Leu Met Ile Arg Tyr Lys Val Tyr Gly Asp Gly Asp Ser
 465 470 475 480
 Arg Arg Val Lys Gly Ser Arg Ser Leu Pro Arg Val Ser His Val Cys
 485 490 495
 Ser Gln Thr Asn Gly Ala Gly Thr Gly Ala Ala Gln Ala Pro Ala Leu
 500 505 510
 Pro Ala Gln Asp His Tyr Glu Ala Leu Arg Glu Val Glu Ser Gln Ala
 515 520 525
 Ala Pro Ala Val Ala Val Glu Ala Lys Ala Met Glu Ala Glu Thr Ala
 530 535 540
 Ser Ala Glu Pro Glu Val Val Leu Gly Arg Ser Leu Gly Gly Ser Ala
 545 550 555 560
 Thr Ser Leu Cys Leu Leu Pro Ser Glu Glu Thr Ser Gly Glu Glu Ser
 565 570 575
 Arg Ala Ala Val Gly Pro Arg Arg Ser Arg Ser Gly Ala Leu Glu Pro
 580 585 590
 Pro Thr Ser Ala Pro Pro Thr Leu Ala Leu Val Pro Gly Gly Ala Ala
 595 600 605
 Ala Arg Pro Arg Pro Gln Gln Arg Tyr Ser Phe Asp Gly Asp Tyr Gly
 610 615 620
 Ala Leu Phe Gln Ser His Ser Tyr Pro Arg Arg Ala Arg Arg Thr Lys
 625 630 635 640

342-10PCT.txt

Arg His Arg Ser Thr Pro His Leu Asp Gly Ala Gly Gly Gly Ala Ala
 645 650 655

Gly Glu Asp Gly Asp Leu Gly Leu Gly Ser Ala Arg Ala Cys Leu Ala
 660 665 670

Phe Thr Ser Thr Glu Trp Met Leu Glu Ser Thr Val
 675 680

<210> 83
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 83
 cgaactccgt gctcatc 17

<210> 84
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 84
 cgcacaagtc gtaggca 17

<210> 85
 <211> 2206
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 85
 cgacaacgtc acccgcagac cggccaatcc cgccaggccg cggcccagtg gcgccggcgc 60
 acaccgaaga cgacaccagc catccggcca atcccgcccc gccgcgcccc gcaggccccgc 120
 ccactcctcg cttctccact tcccttctcg aagtgtccgg tcgcttctcg caggcggcgc 180
 gcttgctggg tcacagttag gcggctccgc gcaggcgag ccgggcgggc gaggagcggg 240
 gaagttagt cagggtgtag gccgggggtc tgcggggtag gagcgcgagg ccggcctgag 300
 ggaggaggcc tagcgaccca tccgggcct cccgccccgg gcaccgccc gcggccgcgc 360
 atcctgcggg ccccaggagg cctccatctc aaaacaacgt gtttttagga tctcatccac 420
 tatcacagtt tcagctttcc ccaaactgga atgtgtcttt gcagacgccc atccttatta 480
 aagggaag acttctcata cacctaggat ggatcttata ttcttggcgg gactgcagag 540
 aagggtccgt gtcctgagtc ctcatgtcag ggcacaggct tccagccagt tctacctggg 600
 ttatgtttat ctcaattccc tgggtgtatt ggtgtctgct gggttttgcc agaatgaaga 660
 caccgtgttt tcatttgtca gttgattcgt attttccagg aagacattct gagattacag 720

342-10PCT.txt

cattgtctta gtcaaggtgc tgcagaagga cagaactaat aggatatatg tacatatgaa	780
agaaagttta tgaagaactg gctcacacca tcacaaggca aagtcccatg acaggccatc	840
tgcaagctga ggagcgagga agccagcagt ggctcagccg gagtccaaca gcctcaaacg	900
gaatccaaca gttcaggctt cagtctgtgg ccaaattgcc agagaccccc gaaagctact	960
ggtgttagtc ccagagccgg aaggccaaag aacctggagt gtgatgtcca agggcaggag	1020
gaatggacag aagcatccag catggggtaa agacgaaagc cagaagactc agcaagctag	1080
cttacctact ttcttctgcc tgccttgttc tagccgcgct ggcagccggt tggagggtgc	1140
ccaccccccac tgagggtgga tcttcctctc ctagtccact gactcaaatt tcagtctctc	1200
tgggagcacc atcacaccag aaacaatacc agccatctag ccacccttca gttcaccatc	1260
acaaccattg tcttattcat gaaacttctg cagaccacc ttaacctcca tcggtgactt	1320
ctacctgaag ccctctgatt gttgccagt ggtgcttttt aaaataattt ccatagtttc	1380
ttctacacct ttagttggca ttctactgta aaggagagat tttattttct tactcattta	1440
tttgttagtt tatagtcacc accatatgga tgcagagttc tgtctcattc actgggaagt	1500
attctattgc agtcatgatt tattttgatg ttcacatccc agagttggtg agtgagcgcc	1560
ccttcacgct ggctcccgag tgctgacgtg tccccgtcct tctctgcact tttccttacc	1620
tcctggcctc agatattcca gggtcatttg ttctctccct gctccaacc tgcagtcagc	1680
catctcccta gggacgttgg ttccctttatg gaaggtygga tttagaagcc aggatttggg	1740
ctgagcactg tggctcatgc ttgtaatccc agcacttggg gaggccgaag tgggcggatc	1800
gctggaggcc aagagtctga gaccagcctg gctaacatgg tgaaaccctt ccccgctctt	1860
actacaaata aaaaattagc tgggtgtgtt ggcacgtgcc tgtaatcca gttactcagg	1920
aggctgaagc accagaatct cttgaaccca ggaggccgag gttgcagtga gccaagattg	1980
caccactgca ctacagcttg ggtgacagcg cgagacaccg tctcaaaaag gataataatt	2040
taaaaaacag caggatttgg gtgagcagtg cgctcattgc ttctgggctc tctcgggtga	2100
cataggctag gaatgtaaga tgtatgtgcc tgtgtatata cacacgtctg tagctatgtc	2160
tatgttgcac acatgtgttt ttccaaaaac caaatccata accatg	2206

<210> 86
 <211> 93
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 86

Met Asp Arg Ser Ile Gln His Gly Val Lys Thr Lys Ala Arg Arg Leu
 1 5 10 15

Ser Lys Leu Ala Tyr Leu Leu Ser Ser Ala Cys Leu Val Leu Ala Ala
 20 25 30

Leu Ala Ala Gly Trp Arg Val Pro Thr Pro Thr Glu Gly Gly Ser Ser
 35 40 45

342-10PCT.txt

Ser Pro Ser Pro Leu Thr Gln Ile Ser Val Ser Leu Gly Ala Pro Ser
 50 55 60

His Gln Lys Gln Tyr Gln Pro Ser Ser His Pro Ser Val His His His
 65 70 75 80

Asn His Cys Leu Ile His Glu Thr Ser Ala Asp Pro Pro
 85 90

<210> 87
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 87
 aaactacgtg tggccaggat c 21

<210> 88
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 88
 cgacatgagg actcaggaca c 21

<210> 89
 <211> 455
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 89
 gtgaagacag ggagctcaag tgacctcctc cagggtatat agctgtggtg tgggaagcat 60
 catgagaaca cggctctttga tggggataat tactctgaat ctaccaggct gattaagcca 120
 cagcagatca gcagggtgaga attcaactgt ccagatagaa aggtggacat ggaaaaattg 180
 ggctttgcaa atggtcaccc aattcttgcc ttctgtgtct ccagatcacc cttcctatac 240
 cgccactctg gagaaagaag tacagaacgc taacaaggat ggcttggagt tgcagtggtc 300
 acctcagatc ttaagggtcac tttggagatg gaaccctgt gactaggaat ggcagaagag 360
 aaaggtagaa agagattgag tcctggggat gtggcagagc accatcctag ccccgtagtg 420
 cgtacttctg gacttccttt aaattgagag aaaca 455

<210> 90
 <211> 61
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 90

<400>	93						
aggggcagag	gggtcttccc	aaccctaccc	ctatttttcg	tgatTTTTTgt	gtgagaatat		60
taatattaa	aataaacgga	gaaaaaaaaat	cctgttttcgc	taacggctgg	tggttagcagg		120
ttgagtaccg	ggagggctgc	aagaccgtga	ttgatgggga	ggactgcgca	gacctggcg		180
agggtgagcc	cctccccgga	ggcgcctgtg	gaatgtccag	ggctctggtc	cgctcctcgg		240
gatgggggggt	gcctaatcct	agagccgcat	tccaggataa	gggggggtggg	gagaggctgg		300
gccggggggag	gggcaggaaa	gagggctata	agggcagcgg	cccaggcggg	cgggatccag		360
gcggggccatg	gcggatgtcc	ccggggcacaca	gcgagcgggt	cctggtgacg	gccagagacc		420
ccgggacccc	ctggactgtt	gggcctgcgc	tgttcttgtta	acagcccaga	atctgctggt		480
ggctgccttc	aatcttctcc	tgctgggtgct	ggtgctaggg	accatcttgc	taccgctgt		540
caccatgctg	ggcttcggct	tcctctgccaa	ctctcagttc	ctgcgctccc	aggcaccccc		600
ttgcaccgcg	cacctgcggg	accccggttt	cacggcccta	ctggtcaccg	gattcctgct		660

342-10PCT.txt

```

cctcgtgccg ctgctcgtgc ttgctctggc cagctaccgc cgcctctgcc tgcgcctccg 720
cctagccgat tgcctcgtgc cctacagccg agccctttat cggcgtcggc gcgccccgca 780
gccgcggcaa atccgggcct caccaggggtc ccaggccgtt cccacatcag gaaaggctctg 840
gggtctaataa ccctcagatc aagaacaacc ctgacggctg ccctccctct tattcggccc 900
aaggacttga agcccggcat cttccgacct gccctgcccc cacccttgcc tgagcggagt 960
cctagcatcc cttggggagc agcagcgtca gtggaccagc tgctgagaaa agccccaca 1020
tcccggaaaaa cccactttcc ttccacgacc cacatctcaa tcctgaacat ctaggctgga 1080
acctgcacac ctccccctca gctccgtcgt gaattgggaca acaatctcgt gccctcgttt 1140
tatgggtgcag cttctctagt atttctgggg ctggggggcg gggctggagg ggaaggagtg 1200
tccacgcatac aataaagatt taacgaactg 1230

```

<210> 94
 <211> 159
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 94

Met Ala Asp Val Pro Gly Ala Gln Arg Ala Val Pro Gly Asp Gly Pro
1 5 10 15

Glu Pro Arg Asp Pro Leu Asp Cys Trp Ala Cys Ala Val Leu Val Thr
20 25 30

Ala Gln Asn Leu Leu Val Ala Ala Phe Asn Leu Leu Leu Leu Val Leu
35 40 45

Val Leu Gly Thr Ile Leu Leu Pro Ala Val Thr Met Leu Gly Phe Gly
50 55 60

Phe Leu Cys His Ser Gln Phe Leu Arg Ser Gln Ala Pro Pro Cys Thr
65 70 75 80

Ala His Leu Arg Asp Pro Gly Phe Thr Ala Leu Leu Val Thr Gly Phe
85 90 95

Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Val Leu Ala Leu Ala Ser Tyr Arg Arg
100 105 110

Leu Cys Leu Arg Leu Arg Leu Ala Asp Cys Leu Val Pro Tyr Ser Arg
115 120 125

Ala Leu Tyr Arg Arg Arg Arg Ala Pro Gln Pro Arg Gln Ile Arg Ala
130 135 140

Ser Pro Gly Ser Gln Ala Val Pro Thr Ser Gly Lys Val Trp Val
145 150 155

342-10PCT.txt

<210> 95
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 95
 ttcctctgcc actctcagtt c 21

<210> 96
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 96
 cgataaaggg ctcggctgta g 21

<210> 97
 <211> 1020
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 97
 atggaggagg aggaggagga tgatgactat gagaactcaa cacctcccta caaggacctt 60
 cctccaagc cagggaccat ggaggaggag gaggaggatg atgactatga gaactcaaca 120
 cctccctaca aggaccttcc tccaagcca gggaccatgg aggaggagga ggaggatgat 180
 gactatgaga actcaacacc tccctacaag gaccttcctc ccaagccagg ttcaagtgct 240
 ccaccaagac ctccaagggc agcaaaggaa acagagaaac cccacttcc ttgcaagccc 300
 cggaacatga caggcctgga cctcgccgct gtcacctgtc cacctcctca actggctgtg 360
 aatcttgagc cttctccatt gcagccatcc ctggccgcaa ctccagtccc ctggctcaat 420
 cagagggtctg gaggtcctgg ctgctgccag aagagggtgga tgggtgtacct gtgtctgctg 480
 gtgggtgactt ccctgttcct gggctgcctt ggtctcactg tgaccctgat taagttgact 540
 ggcatggcag ggctagctgg cctgaagcat gacattgccc gtgtaagagc tgacaccaac 600
 cagtccctgg tggaactttg gggcttatta gactgccgcc gaattacctg tcctgaagggc 660
 tggctgccct ttgagggcaa gtgttactac ttctcccaa gcaccaagtc atgggatgag 720
 gcccgatgt tctgccagga gaattactct cacttggtca tcatcaatag ctttgctgag 780
 cacaattttg tggccaaggg ccatggctct ccacgggtgt actggctggg gctgaatgac 840
 agggcccagg aaggggactg gaggtggctg gatgggtctc ctgtgacatt aaggcaacca 900
 gaggaacca ataacatcca cgatgaggac tgtgctacca tgaacaaagg tggcacctgg 960
 aatgatctct cttgctacaa aactacgtat tggatttgtg agcggaaatg ttctgtttga 1020

<210> 98
 <211> 339
 <212> PRT

342-10PCT.txt

<213> Homo sapiens

<400> 98

Met Glu Glu Glu Glu Glu Asp Asp Asp Tyr Glu Asn Ser Thr Pro Pro
 1 5 10 15

Tyr Lys Asp Leu Pro Pro Lys Pro Gly Thr Met Glu Glu Glu Glu Glu
 20 25 30

Asp Asp Asp Tyr Glu Asn Ser Thr Pro Pro Tyr Lys Asp Leu Pro Pro
 35 40 45

Lys Pro Gly Thr Met Glu Glu Glu Glu Glu Asp Asp Asp Tyr Glu Asn
 50 55 60

Ser Thr Pro Pro Tyr Lys Asp Leu Pro Pro Lys Pro Gly Ser Ser Ala
 65 70 75 80

Pro Pro Arg Pro Pro Arg Ala Ala Lys Glu Thr Glu Lys Pro Pro Leu
 85 90 95

Pro Cys Lys Pro Arg Asn Met Thr Gly Leu Asp Leu Ala Ala Val Thr
 100 105 110

Cys Pro Pro Pro Gln Leu Ala Val Asn Leu Glu Pro Ser Pro Leu Gln
 115 120 125

Pro Ser Leu Ala Ala Thr Pro Val Pro Trp Leu Asn Gln Arg Ser Gly
 130 135 140

Gly Pro Gly Cys Cys Gln Lys Arg Trp Met Val Tyr Leu Cys Leu Leu
 145 150 155 160

Val Val Thr Ser Leu Phe Leu Gly Cys Leu Gly Leu Thr Val Thr Leu
 165 170 175

Ile Lys Leu Thr Gly Met Ala Gly Leu Ala Gly Leu Lys His Asp Ile
 180 185 190

Ala Arg Val Arg Ala Asp Thr Asn Gln Ser Leu Val Glu Leu Trp Gly
 195 200 205

Leu Leu Asp Cys Arg Arg Ile Thr Cys Pro Glu Gly Trp Leu Pro Phe
 210 215 220

Glu Gly Lys Cys Tyr Tyr Phe Ser Pro Ser Thr Lys Ser Trp Asp Glu
 225 230 235 240

Ala Arg Met Phe Cys Gln Glu Asn Tyr Ser His Leu Val Ile Ile Asn
 245 250 255

342-10PCT.txt

Ser Phe Ala Glu His Asn Phe Val Ala Lys Ala His Gly Ser Pro Arg
 260 265 270

Val Tyr Trp Leu Gly Leu Asn Asp Arg Ala Gln Glu Gly Asp Trp Arg
 275 280 285

Trp Leu Asp Gly Ser Pro Val Thr Leu Arg Gln Pro Glu Glu Pro Asn
 290 295 300

Asn Ile His Asp Glu Asp Cys Ala Thr Met Asn Lys Gly Gly Thr Trp
 305 310 315 320

Asn Asp Leu Ser Cys Tyr Lys Thr Thr Tyr Trp Ile Cys Glu Arg Lys
 325 330 335

Cys Ser Cys

<210> 99
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 99
 atagctttgc tgagcacctt c 21

<210> 100
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 100
 aagagacact cagatatgga c 21

<210> 101
 <211> 1680
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 101
 atggccaatg tcaccttggt gacaggattt cttcttatgg ggttttctaa tatccagaag 60
 ctgcggattt tatatggtgt gctcttccta ctgatttacc tggcagccct aatgagtaac 120
 cttctcatca ttactctcat taccctggac gtaaagctcc aaacacccat gtacttcttc 180
 ctgaagaact tatccttttt ggatgtcttc ctgggtgtctg ttccaatccc aaaattcatt 240
 gtcaacaacc taaccacaaa caattccatt tccattctag gatgtgcctt ccagctactt 300
 ttaatgactt ctttctcagc aggagagata tttatcctca ctgccatgtc ctatgaccgc 360
 tatgtagcca tctgctgtcc cctgaactac gaggtaatca tgaatactgg agtctgtgtg 420

342-10PCT.txt

ttaatggcaa gtgtttcctg ggccattgga gggctctttg gtactgcgta cacagctggc 480
 acattttcca tgcctttctg tggctccagt gtgattccac agtttttctg tgatgttcct 540
 tcattactaa ggatttcctg ttctgaaaca ctaatggtaa tttatgcagg tattggagtt 600
 ggtgcatgtt taagcatttc ttgtttcatc tgtattgtga tctcttacat ttatatcttc 660
 tccactgtac tgaagatccc taccactaaa ggactgtgtg attgggttaa agggctcagt 720
 gcgggggactc tgttttctgg tttcagtacc acaatggaca caggcaacaa aactctgccc 780
 caggactttc tcttactggg ctttcctggt tctcaaactc ttcagctctc tctctttatg 840
 ctttttctgg tgatgtacat cctcacagtt agtggtaatg tggctatctt gatgttggtg 900
 agcacctccc atcagttgca taccctcatg tacttctttc tgagcaacct ctccttcctg 960
 gagatttggt ataccacagc agcagtggcc aaagcactgg ccctcctact ggggagaagt 1020
 cagaccatat catttacaag ctgtcttttg cagatgtact ttgttttctc attaggctgc 1080
 acagagtact tcctcctggc agccatggct tatgaccgct gtcttgccat ctgctatcct 1140
 ttacactacg gagccatcat gagtagcctg ctctcagcgc agctggccct gggctcctgg 1200
 gtgtgtggtt tcgtggccat tgcagtggcc acagccctca tcagtggcct gtccttctgt 1260
 ggccccctg ccatcaacca cttcttctgt gacattgcac cctggattgc cctggcctgc 1320
 accaacacac aggcagtaga gcttgtggcc tttgtgattg ctgttgtggt taccctgagt 1380
 tcatgcctca tcacctttgt ctcttatgtg tacatcatca gcaccatcct caggatcccc 1440
 tctgccagtg gccggagcaa agccttctcc acgtgctcct cgcctctcac cgtggtgctc 1500
 atttggtatg ggtccacagt tttccttcac gtccgcacct ctatcaaaga tgccttggtat 1560
 ctgatcaaag ctgtccacgt cctgaacact gtggtgactc cagttttaaa ccccttcac 1620
 tatacgcttc gtaataagga agtaagagag actctgctga agaatggaa gggaaaataa 1680

<210> 102
 <211> 559
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 102

Met Ala Asn Val Thr Leu Val Thr Gly Phe Leu Leu Met Gly Phe Ser
1 5 10 15

Asn Ile Gln Lys Leu Arg Ile Leu Tyr Gly Val Leu Phe Leu Leu Ile
20 25 30

Tyr Leu Ala Ala Leu Met Ser Asn Leu Leu Ile Ile Thr Leu Ile Thr
35 40 45

Leu Asp Val Lys Leu Gln Thr Pro Met Tyr Phe Phe Leu Lys Asn Leu
50 55 60

Ser Phe Leu Asp Val Phe Leu Val Ser Val Pro Ile Pro Lys Phe Ile
65 70 75 80

342-10PCT.txt

Val Asn Asn Leu Thr His Asn Asn Ser Ile Ser Ile Leu Gly Cys Ala
85 90 95

Phe Gln Leu Leu Leu Met Thr Ser Phe Ser Ala Gly Glu Ile Phe Ile
100 105 110

Leu Thr Ala Met Ser Tyr Asp Arg Tyr Val Ala Ile Cys Cys Pro Leu
115 120 125

Asn Tyr Glu Val Ile Met Asn Thr Gly Val Cys Val Leu Met Ala Ser
130 135 140

Val Ser Trp Ala Ile Gly Gly Leu Phe Gly Thr Ala Tyr Thr Ala Gly
145 150 155 160

Thr Phe Ser Met Pro Phe Cys Gly Ser Ser Val Ile Pro Gln Phe Phe
165 170 175

Cys Asp Val Pro Ser Leu Leu Arg Ile Ser Cys Ser Glu Thr Leu Met
180 185 190

Val Ile Tyr Ala Gly Ile Gly Val Gly Ala Cys Leu Ser Ile Ser Cys
195 200 205

Phe Ile Cys Ile Val Ile Ser Tyr Ile Tyr Ile Phe Ser Thr Val Leu
210 215 220

Lys Ile Pro Thr Thr Lys Gly Leu Cys Asp Trp Val Lys Gly Leu Ser
225 230 235 240

Ala Gly Thr Leu Phe Ser Gly Phe Ser Thr Thr Met Asp Thr Gly Asn
245 250 255

Lys Thr Leu Pro Gln Asp Phe Leu Leu Leu Gly Phe Pro Gly Ser Gln
260 265 270

Thr Leu Gln Leu Ser Leu Phe Met Leu Phe Leu Val Met Tyr Ile Leu
275 280 285

Thr Val Ser Gly Asn Val Ala Ile Leu Met Leu Val Ser Thr Ser His
290 295 300

Gln Leu His Thr Pro Met Tyr Phe Phe Leu Ser Asn Leu Ser Phe Leu
305 310 315 320

Glu Ile Trp Tyr Thr Thr Ala Ala Val Pro Lys Ala Leu Ala Ile Leu
325 330 335

Leu Gly Arg Ser Gln Thr Ile Ser Phe Thr Ser Cys Leu Leu Gln Met
340 345 350

342-10PCT.txt

Tyr Phe Val Phe Ser Leu Gly Cys Thr Glu Tyr Phe Leu Leu Ala Ala
 355 360 365

Met Ala Tyr Asp Arg Cys Leu Ala Ile Cys Tyr Pro Leu His Tyr Gly
 370 375 380

Ala Ile Met Ser Ser Leu Leu Ser Ala Gln Leu Ala Leu Gly Ser Trp
 385 390 395 400

Val Cys Gly Phe Val Ala Ile Ala Val Pro Thr Ala Leu Ile Ser Gly
 405 410 415

Leu Ser Phe Cys Gly Pro Arg Ala Ile Asn His Phe Phe Cys Asp Ile
 420 425 430

Ala Pro Trp Ile Ala Leu Ala Cys Thr Asn Thr Gln Ala Val Glu Leu
 435 440 445

Val Ala Phe Val Ile Ala Val Val Val Ile Leu Ser Ser Cys Leu Ile
 450 455 460

Thr Phe Val Ser Tyr Val Tyr Ile Ile Ser Thr Ile Leu Arg Ile Pro
 465 470 475 480

Ser Ala Ser Gly Arg Ser Lys Ala Phe Ser Thr Cys Ser Ser His Leu
 485 490 495

Thr Val Val Leu Ile Trp Tyr Gly Ser Thr Val Phe Leu His Val Arg
 500 505 510

Thr Ser Ile Lys Asp Ala Leu Asp Leu Ile Lys Ala Val His Val Leu
 515 520 525

Asn Thr Val Val Thr Pro Val Leu Asn Pro Phe Ile Tyr Thr Leu Arg
 530 535 540

Asn Lys Glu Val Arg Glu Thr Leu Leu Lys Lys Trp Lys Gly Lys
 545 550 555

<210> 103
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 103
 catttcttgt ttcattctgta ttgtg

<210> 104
 <211> 20

342-10PCT.txt

<212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 104
 tgttgcctgt gtccattgtg 20

<210> 105
 <211> 499
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 105
 acacccacat ggtcggcgtg caggatattt cgctggaccc tagaaaagcc accacgacct 60
 gtggggccatg atgctacccc aatggctgct gctgctgttc cttctcttct tctttctctt 120
 cctcctcacc aggggctcac tttctccaac aaaatacaac cttttggagc tcaaggagtc 180
 ttgcatccgg aaccaggact gcgagactgg ctgctgccaa cgtgctccag acaattgcga 240
 gtcgcactgc gcggagaagg ggtccgaggg cagtctgtgt caaacgcagg tggtctttgg 300
 ccaatataga gcgtgtccct gcctgcggaa cctgacttgt atatattcaa agaattgagaa 360
 atggccttagc atcgcctatg gccgttgtca gaaaattgga aggcagaagt tggctaagaa 420
 aatgttcttc tagtgctccc tccttcttgc tgccctctcc tcctccacct gctctcctcc 480
 ctaccagag ctctgtgtt 499

<210> 106
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 106

Met Met Leu Pro Gln Trp Leu Leu Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Phe
 1 5 10 15

Leu Phe Leu Leu Thr Arg Gly Ser Leu Ser Pro Thr Lys Tyr Asn Leu
 20 25 30

Leu Glu Leu Lys Glu Ser Cys Ile Arg Asn Gln Asp Cys Glu Thr Gly
 35 40 45

Cys Cys Gln Arg Ala Pro Asp Asn Cys Glu Ser His Cys Ala Glu Lys
 50 55 60

Gly Ser Glu Gly Ser Leu Cys Gln Thr Gln Val Phe Phe Gly Gln Tyr
 65 70 75 80

Arg Ala Cys Pro Cys Leu Arg Asn Leu Thr Cys Ile Tyr Ser Lys Asn
 85 90 95

Glu Lys Trp Leu Ser Ile Ala Tyr Gly Arg Cys Gln Lys Ile Gly Arg
 100 105 110

Gln Lys Leu Ala Lys Lys Met Phe Phe
 115 120

<210> 107
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 107
 tgtgtcaaac gcaggtg 17

<210> 108
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 108
 ggagggagca ctagaagaac 20

<210> 109
 <211> 659
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 109
 agcaaattac accattaatg tcattcctggc gaatgaaaca agagaatagt atttatcaga 60
 gaaagtcttg tgagttgaag tccaagaccc caggaaacaa ctagccctgc tgggctgccc 120
 ctcttcgga gtgggactat atgatcctca tcaggccaat ccacgtcaca gaatgggtcta 180
 ggcattggat gagtgcctca atctgagcca atgaagggtca ttgctgagac attttactgg 240
 ttgccaggct gcaggcatcc caggcttcct gctgccctca tgtctacaac ctgtcgtctg 300
 gaacattcca ggagccactt ttatcacttg cagcaatctt cttcagtgag ttccccagga 360
 cttgatttca tcttacaatc tgattccatg tgtctcccat attttaagga ttctttatta 420
 tttctggctt acagagaaca aacattatct tttgctttcc tgggtctgttc tagattttca 480
 aaaataactc tgtcacttct gttatatggt atcattgctt gtaattatct atttacttat 540
 ctgtctctgg actggactct ttacagacag gcaataacta attatctgtc tgtctggcat 600
 ttggtagtca ctcataaatc gtttattgca ttactaacta aataaaaaag ttgaccttg 659

<210> 110
 <211> 144
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 110

Met Lys Val Ile Ala Glu Thr Phe Tyr Trp Leu Pro Gly Cys Arg His
 1 5 10 15

72/223

342-10PCT.txt

Pro Arg Leu Pro Ala Ala Leu Met Ser Thr Thr Cys Arg Leu Glu His
 20 25 30

Ser Arg Ser His Phe Tyr His Leu Gln Gln Ser Ser Ser Val Ser Ser
 35 40 45

Pro Gly Leu Asp Phe Ile Leu Gln Ser Asp Ser Met Cys Leu Pro Tyr
 50 55 60

Phe Lys Asp Ser Leu Leu Phe Leu Ala Tyr Arg Glu Gln Thr Leu Phe
 65 70 75 80

Phe Ala Phe Leu Val Cys Ser Arg Phe Ser Lys Ile Thr Leu Ser Leu
 85 90 95

Leu Leu Tyr Gly Ile Ile Ala Cys Asn Tyr Leu Phe Thr Tyr Leu Ser
 100 105 110

Leu Asp Trp Thr Leu Tyr Arg Gln Ala Ile Thr Asn Tyr Leu Ser Val
 115 120 125

Trp His Leu Val Val Thr His Lys Ser Phe Ile Ala Leu Leu Thr Lys
 130 135 140

<210> 111
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 111
 atcctggcga atgaaacaag agaat 25

<210> 112
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 112
 gcaaccagta aaatgtctca gcaatg 26

<210> 113
 <211> 831
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 113
 atgcgaagaa agaacctcac agaggttaaca gagtttgttt tcctgggatt ctccagattc 60
 cacaaacatc acatcactct ctttgtggtt tttctcatcc tgtacacatt aactgtggct 120

342-10PCT.txt

```

ggcaatgcc a tcatcatgac catcatctgc attgaccgtc acctccacac tcccatgtac 180
ttcttcctga gcatgctggc tagctcaaag acagtgtaca cactgttcat cattccacag 240
atgctctcca gcttcgtaac ccagacccag ccaatctccc tagcagggtg taccacccaa 300
acgttcttct ttgttacctt ggccatcaac aattgcttct tgctcacagt gatgggctat 360
gaccactata tggccatctg caatcccttg agatacaggg tcattacgag caagaagggtg 420
tgtgtccagc tgggtgtgtg agcctttagc attggcctgg ccatggcagc tgtccaggta 480
acatccatat ttaccttacc tttttgtcac acggtgggtg gtcatttctt ctgtgacatc 540
ctccctgtca tgaaactctc ctgtattaat accactatca atgagataat caattttgtt 600
gtcagggttat ttgtcatcct ggtcccatg ggtctgggtc tcatctccta tgcctcatc 660
atctccactg tcctcaagat tgcctcagct gaggggttga agaagacctt tgccacctgt 720
gccttcacc tcactgtggt cattgtccat tatggctgtg cttccattgc ctacctcatg 780
cccaagtcag aaaactctat agaacaagac ctcttctct cagtgccta a 831

```

<210> 114
 <211> 276
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 114

Met Arg Arg Lys Asn Leu Thr Glu Val Thr Glu Phe Val Phe Leu Gly
 1 5 10 15

Phe Ser Arg Phe His Lys His His Ile Thr Leu Phe Val Val Phe Leu
 20 25 30

Ile Leu Tyr Thr Leu Thr Val Ala Gly Asn Ala Ile Ile Met Thr Ile
 35 40 45

Ile Cys Ile Asp Arg His Leu His Thr Pro Met Tyr Phe Phe Leu Ser
 50 55 60

Met Leu Ala Ser Ser Lys Thr Val Tyr Thr Leu Phe Ile Ile Pro Gln
 65 70 75 80

Met Leu Ser Ser Phe Val Thr Gln Thr Gln Pro Ile Ser Leu Ala Gly
 85 90 95

Cys Thr Thr Gln Thr Phe Phe Phe Val Thr Leu Ala Ile Asn Asn Cys
 100 105 110

Phe Leu Leu Thr Val Met Gly Tyr Asp His Tyr Met Ala Ile Cys Asn
 115 120 125

Pro Leu Arg Tyr Arg Val Ile Thr Ser Lys Lys Val Cys Val Gln Leu
 130 135 140

342-10PCT.txt

Val Cys Gly Ala Phe Ser Ile Gly Leu Ala Met Ala Ala Val Gln Val
 145 150 155 160

Thr Ser Ile Phe Thr Leu Pro Phe Cys His Thr Val Val Gly His Phe
 165 170 175

Phe Cys Asp Ile Leu Pro Val Met Lys Leu Ser Cys Ile Asn Thr Thr
 180 185 190

Ile Asn Glu Ile Ile Asn Phe Val Val Arg Leu Phe Val Ile Leu Val
 195 200 205

Pro Met Gly Leu Val Phe Ile Ser Tyr Val Leu Ile Ile Ser Thr Val
 210 215 220

Leu Lys Ile Ala Ser Ala Glu Gly Trp Lys Lys Thr Phe Ala Thr Cys
 225 230 235 240

Ala Phe His Leu Thr Val Val Ile Val His Tyr Gly Cys Ala Ser Ile
 245 250 255

Ala Tyr Leu Met Pro Lys Ser Glu Asn Ser Ile Glu Gln Asp Leu Leu
 260 265 270

Leu Ser Val Thr
 275

<210> 115
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 115
 cttcgttaacc cagaccca 18

<210> 116
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 116
 cttgctcgta atgaccct 18

<210> 117
 <211> 1233
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 117
 gaagcagcca ccaccatctt gggagctctg ggagcaagga cccctgtaac acattcatcc 60

342-10PCT.txt

```

ttgaatgaca aaatgtcttg tccagcatgg tattataaca taaacatgaa gaggaagaga 120
catgagagat acgcacagtg aagagaccaa gctgggacac agtacgaagg tggcatctgc 180
acgccaagca gagggacctc agaagaaact gagccagcca gcaccccacc ttcgtctttg 240
acctccagcc tccagaacta aggatagagc tcttcatctc tgtagaaaac gaccatcaaa 300
aagatacatc aattcattag aatcaaaagg acatgagtta tcagaattct ttctcctgaa 360
agaaagtgga gatcaaaggt aaaacttcta gagaatgaga tgaaggcaga tgaaagaagt 420
taacaagaca ttacatgact tgataatatt gcatgtatgc aaaaacctta tgaaatcaac 480
tgtgttctag cgaccacttg tttttctttt tgtcataata ctttttattc tcttgcaatg 540
atattgattc atctgcacct gacatcaact ctgcatttgt agaaggtgat aagaatacag 600
ggaaatggaa taagtggctt tgcttgcaat cccgcagcag cagaaatgtc catttcctct 660
ctcctgaata atactacatt ctccactggg ttccacaagt ttcgaggtaa aagcatgaac 720
atacacgaag tcaccatcac taccctcacc accaccacca ttatttcac catattcacc 780
ctttaatac gcaaaacttc tccaaggctt cctgaagtca ccagaaatg catttcccca 840
agagtgagtt gtgctaacat tgtatcctat ggaactctgg gaagctacc agatcctcaa 900
ctcttgaggt cttgctgact gcatgttcca ggctccacat ttaagctcca gtgactgctg 960
atgactgcat gacctaacac atgtcctcaa tcctttcttg gcctcagttt cttcaccagt 1020
gaattctgaa tgctggaatt ggcaatattt cagggtcttt ccaactggaa atacccatgc 1080
taataatttt agtaagtcaa tagccataga aacctactga caaatgagt attttaacag 1140
agacagttgt actttcttaa ttttagcag aagggaatgc atatgtataa tatctatggt 1200
gccttctatg tgtaaaaata aatacacaga cac 1233

```

<210> 118
 <211> 90
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 118

Met Ser Ile Ser Ser Leu Leu Asn Asn Thr Thr Phe Ser Thr Gly Phe
1 5 10 15

His Lys Phe Arg Gly Lys Ser Met Asn Ile His Glu Val Thr Ile Thr
20 25 30

Thr Leu Thr Thr Thr Thr Ile Ile Ser Thr Ile Phe Thr Leu Leu Ile
35 40 45

Arg Lys Leu Pro Pro Arg Leu Pro Glu Val Thr Gln Lys Cys Ile Ser
50 55 60

Pro Arg Val Ser Cys Ala Asn Ile Val Ser Tyr Gly Thr Leu Gly Ser
65 70 75 80

342-10PCT.txt

Tyr Pro Asp Pro Gln Leu Leu Glu Ser Cys
 85 90

<210> 119
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 119
 caccacacct tcgtctttg 19

<210> 120
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 120
 gttttacctt tgatctccac tttc 24

<210> 121
 <211> 4209
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 121
 agttgcttga aagcaacgtg cctattcaca tggagaatct tccctttcct ttaaaattac 60
 ttagtgccctc atcgctaaac gccccagct ccacaccatg ggtgttggat atcttcctca 120
 ccttggtggtt tgccctgggg ttcttcttcc tattactccc ctacttatct tactttcatt 180
 gtgatgaccc accctcacca tcgcctggga agagaaaagt tccagtaggg cggaggcgga 240
 ggcccagagg caggatgaaa aaccacagtc tgagagctgg tagagagtgc ccgagaggcc 300
 tggaggagac ttcggacctt ctttcacaac tgcagagcct cctggggcca caccttgaca 360
 aaggtgactt tgggtcagctc tccggtccag acccccaggg tgagggtggc gaaagagcac 420
 ctgatggagc ctcccagtc tctcatgagc ctatggaaga tgctgctccc attctctccc 480
 cgtagcttc cccggatcct caagccaagc atcctcagga tctggcctcc accccatcac 540
 caggcccaat gaccacctca gtctcctccc taagtgcctc ccagccacca gaaccttccc 600
 ttcccctaga acaccttca cccgagccac ctgcactttt ccctcaccca ccacacacc 660
 ctgatcctct ggcctgctct ccgcctcctc caaaaggctt cactgctcct cccctgcggg 720
 actccacact gataactcca tctcactgtg actcagtggc acttccactg ggcaccgtcc 780
 ctcaaagctt gtctccacat gaggatttgg tggcttctgt cccagccatc tcaggccttg 840
 gtggctcaaa cagtcatgtt tctgcctcct cccggtggca ggagactgcc agaacctcgt 900
 gcgcctttaa ctcatcagtc cagcaagatc ctctttcccg ccaccaccca gagacctgtc 960
 agatggaagc tggtagcctg tttttgctca gctctgatgg ccagaatgtc gtgggggatac 1020

342-10PCT.txt

aagtacacaga	aacagccaag	gtcaacat	tttgggaagaaaa	agaaaatg	ttggatcatt	ta	1080
caaatcaaat	gacccacaga	aagcacttaa	attctttggg	gaatttggct	aaatcatt	gg	1140
atgctgagca	ggacaccaca	aacccaaaac	ccttctggaa	catgggagag	aactcgaaac		1200
agctgcccgg	acctcagaag	tgctcagatc	ctaggctctt	gcaggaaagt	ttttggaaga		1260
attatagcca	gcttttctgg	ggcctcccc	ctctgcacag	cgagtcctg	gtggctaacg		1320
cctgggtaac	tgacaggtct	tatactttac	agtctcctcc	tttcttgttc	aatgaaatgt		1380
ccaatgtctg	ccaattcaa	agggagacta	caatgtcccc	actgcttttc	caggcccagc		1440
ccctgtccca	ccgccaaccc	tttatttcat	ccacacccca	attcctgccc	acacctatgg		1500
ctcaggccga	ggctcaggcc	catcttcagt	cttctttccc	agtcctatct	cctgcttttc		1560
catccctgat	taagaacact	ggagtagctt	gccctgcatc	gcagaataaa	gtgcaagctc		1620
tctccctacc	tgaaactcag	caccttgaat	ggcctttggt	gaggaaacaa	ctagaaggta		1680
ggttggcttt	accctctagg	gtccaaaaat	ctcaggacgt	ctttagtgtc	tccactccta		1740
accttcccca	ggaaagt	ttgacatccattc	tgcttgagaa	ctttccagtc	agtcctgaac		1800
tccggagaca	actggagcaa	cacataaaaa	agtggatcat	ccaacactgg	ggcaacctgg		1860
gaaggatcca	agagtctctg	gatctgatgc	agcttcggga	cgaatcacca	gggacaagtc		1920
aggccaaggg	caaaccag	tcctggcag	ctccacg	tcacaggtgaa	agcagcaagg		1980
aggcacagaa	ggtgaagttc	cagctagaga	gggacctgtg	cccacatctg	gggcaaattc		2040
tgggtgagac	cccacaaaat	ctatccagg	acatgaaaag	cttcccacgg	aaggttctgg		2100
gggtgacttc	tgaggagtcg	gaaaggaact	tgaggaagcc	cttgaggagt	gactcgggaa		2160
gtgatttatt	aagatgcaca	gagaggactc	atatagaaaa	catcctgaaa	gcccacatgg		2220
gcaggaactt	gggccagacc	aacgagggct	tgatccccgt	gcgtgtgcgt	cgatcctggc		2280
ttgctgtcaa	ccaggctctt	cccgtgtcca	acacccatgt	gaaaaccagc	aatctagcag		2340
ccccgaaaag	tgggaaagcc	tgtgtgaaca	cagcccaggt	gctttccttc	ctcgagccgt		2400
gtactcagca	ggggttg	gggacatattg	tgaggttttg	ggccaaacac	aggtggggtc		2460
taccctcag	ggctctcaag	cccattcagt	gctttaaact	ggaaaagg	ttcatcctgt		2520
cccttacgca	gcttgctgg	ccctcctcag	ccacctgtga	atctggggct	ggctcagaag		2580
ttgaggtgga	catgttcctt	agaaagccac	caatggcaag	tctgagaaag	cagggtgctga		2640
ccaaagcatc	tgatcacatg	ccagagagtc	ttctggcctc	ctcacctgca	tggaagcagt		2700
tccagagggc	accgagga	atcccatctt	ggaatgatca	tgggcccttg	aagcctcctc		2760
cagctggaca	ggagggcag	tggccatcta	agcccctcac	gtacagcctc	acaggcagca		2820
cccagcagag	caggagctta	ggagcccaat	cttcaaaggc	tggagagaca	agggaggcag		2880
tgccacaatg	cagagtcccc	ttggaaac	ctgtatgctggc	aaacctccaa	gccacaagtg		2940
aggatgtgca	tggtttcgag	gctccaggga	ccagcaaaag	ctctctacac	cctagagtgt		3000
ctgtctccca	agatccaaga	aagctgtgtc	ttatggagga	ggttgttagt	gaatttgagc		3060

342-10PCT.txt

```

ctggaatggc cacaaagtca gagacccagc ctcaagtttg tgccgctggt gtgctccttc 3120
cagatgggca agcatctggt gtgccccacg cttcagagaa tttggtttct caagtgcccc 3180
agggccatct ccagagcatg cctactggga acatgcgggc ttcccaggag ctacatgacc 3240
tcatggcagc cagaaggagc aaactgggtg aagaggagcc cagaaaccca aactgtcaag 3300
gctcatgcaa gagccaaagg ccaatgtttc cccctattca caagagttag aagtctagga 3360
agcccaactt agaaaaacat gaagaaaggc ttgaaggatt gaggactcct caacttaccc 3420
cagtcaggaa aacagaagac acccatcagg atgaaggcgt ccagctactg ccatcaaaga 3480
aacagcctcc ttcagtaagc cactttggag aaaacatcaa gcaatttttt cagtggattt 3540
tttcaaagaa aaaaagcaag ccagcaccag tctactgctga gagccaaaaa acagtaaaaa 3600
acagatcatg tgtgtacagc agcagtgtg aagctcaggg tctcatgacg gcagttggac 3660
aaatgctgga caagaaaatg tcactttgcc atgcgcacca tgcctcgaag gtaaatacagc 3720
acaaacagaa gtttcaagcc ccagtctgtg ggtttccctg caaccacagg cacctcttct 3780
actcagaaca tggcagaata ctgagctatg cagccagcag tcaacaagcc actctcaaga 3840
gccagggttg tcccaacaga gacaggcaaa tcagaaatca acagcccttg aaaagtgtgc 3900
ggtgcaacaa tgagcaatgg ggcctgcgac atccccaat cttgcacccc aagaaagctg 3960
tatccccagt cagtccccct cagcactggc cgaagacatc cgggtgcctct agccaccatc 4020
accactgtcc aaggcactgt cttctttggg aaggatatctg atttggtcag tcacaaattc 4080
ttttttagcc ttccctggag aaaaacaagt ccccaagaaa aaattcactc tatgtagaga 4140
aaaaatattt tctctcatgt tagtaaatgc agaacattta atattccaca atatatatgg 4200
ttttttatt 4209

```

<210> 122
 <211> 1343
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 122

Met Glu Asn Leu Pro Phe Pro Leu Lys Leu Leu Ser Ala Ser Ser Leu
 1 5 10 15

Asn Ala Pro Ser Ser Thr Pro Trp Val Leu Asp Ile Phe Leu Thr Leu
 20 25 30

Val Phe Ala Leu Gly Phe Phe Phe Leu Leu Leu Pro Tyr Leu Ser Tyr
 35 40 45

Phe His Cys Asp Asp Pro Pro Ser Pro Ser Pro Gly Lys Arg Lys Cys
 50 55 60

Pro Val Gly Arg Arg Arg Arg Pro Arg Gly Arg Met Lys Asn His Ser
 65 70 75 80

342-10PCT.txt

Leu Arg Ala Gly Arg Glu Cys Pro Arg Gly Leu Glu Glu Thr Ser Asp
 85 90 95

Leu Leu Ser Gln Leu Gln Ser Leu Leu Gly Pro His Leu Asp Lys Gly
 100 105 110

Asp Phe Gly Gln Leu Ser Gly Pro Asp Pro Pro Gly Glu Val Gly Glu
 115 120 125

Arg Ala Pro Asp Gly Ala Ser Gln Ser Ser His Glu Pro Met Glu Asp
 130 135 140

Ala Ala Pro Ile Leu Ser Pro Leu Ala Ser Pro Asp Pro Gln Ala Lys
 145 150 155 160

His Pro Gln Asp Leu Ala Ser Thr Pro Ser Pro Gly Pro Met Thr Thr
 165 170 175

Ser Val Ser Ser Leu Ser Ala Ser Gln Pro Pro Glu Pro Ser Leu Pro
 180 185 190

Leu Glu His Pro Ser Pro Glu Pro Pro Ala Leu Phe Pro His Pro Pro
 195 200 205

His Thr Pro Asp Pro Leu Ala Cys Ser Pro Pro Pro Pro Lys Gly Phe
 210 215 220

Thr Ala Pro Pro Leu Arg Asp Ser Thr Leu Ile Thr Pro Ser His Cys
 225 230 235 240

Asp Ser Val Ala Leu Pro Leu Gly Thr Val Pro Gln Ser Leu Ser Pro
 245 250 255

His Glu Asp Leu Val Ala Ser Val Pro Ala Ile Ser Gly Leu Gly Gly
 260 265 270

Ser Asn Ser His Val Ser Ala Ser Ser Arg Trp Gln Glu Thr Ala Arg
 275 280 285

Thr Ser Cys Ala Phe Asn Ser Ser Val Gln Gln Asp Pro Leu Ser Arg
 290 295 300

His Pro Pro Glu Thr Cys Gln Met Glu Ala Gly Ser Leu Phe Leu Leu
 305 310 315 320

Ser Ser Asp Gly Gln Asn Val Val Gly Ile Gln Val Thr Glu Thr Ala
 325 330 335

Lys Val Asn Ile Trp Glu Glu Lys Glu Asn Val Gly Ser Phe Thr Asn
 340 345 350

342-10PCT.txt

Gln Met Thr Pro Glu Lys His Leu Asn Ser Leu Gly Asn Leu Ala Lys
 355 360 365

Ser Leu Asp Ala Glu Gln Asp Thr Thr Asn Pro Lys Pro Phe Trp Asn
 370 375 380

Met Gly Glu Asn Ser Lys Gln Leu Pro Gly Pro Gln Lys Cys Ser Asp
 385 390 395 400

Pro Arg Leu Leu Gln Glu Ser Phe Trp Lys Asn Tyr Ser Gln Leu Phe
 405 410 415

Trp Gly Leu Pro Ser Leu His Ser Glu Ser Leu Val Ala Asn Ala Trp
 420 425 430

Val Thr Asp Arg Ser Tyr Thr Leu Gln Ser Pro Pro Phe Leu Phe Asn
 435 440 445

Glu Met Ser Asn Val Cys Pro Ile Gln Arg Glu Thr Thr Met Ser Pro
 450 455 460

Leu Leu Phe Gln Ala Gln Pro Leu Ser His Arg Gln Pro Phe Ile Ser
 465 470 475 480

Ser Thr Pro Gln Phe Leu Pro Thr Pro Met Ala Gln Ala Glu Ala Gln
 485 490 495

Ala His Leu Gln Ser Ser Phe Pro Val Leu Ser Pro Ala Phe Pro Ser
 500 505 510

Leu Ile Lys Asn Thr Gly Val Ala Cys Pro Ala Ser Gln Asn Lys Val
 515 520 525

Gln Ala Leu Ser Leu Pro Glu Thr Gln His Pro Glu Trp Pro Leu Leu
 530 535 540

Arg Lys Gln Leu Glu Gly Arg Leu Ala Leu Pro Ser Arg Val Gln Lys
 545 550 555 560

Ser Gln Asp Val Phe Ser Val Ser Thr Pro Asn Leu Pro Gln Glu Ser
 565 570 575

Leu Thr Ser Ile Leu Pro Glu Asn Phe Pro Val Ser Pro Glu Leu Arg
 580 585 590

Arg Gln Leu Glu Gln His Ile Lys Lys Trp Ile Ile Gln His Trp Gly
 595 600 605

Asn Leu Gly Arg Ile Gln Glu Ser Leu Asp Leu Met Gln Leu Arg Asp
 610 615 620

342-10PCT.txt

Glu Ser Pro Gly Thr Ser Gln Ala Lys Gly Lys Pro Ser Pro Trp Gln
625 630 635 640

Ser Ser Thr Ser Thr Gly Glu Ser Ser Lys Glu Ala Gln Lys Val Lys
645 650 655

Phe Gln Leu Glu Arg Asp Leu Cys Pro His Leu Gly Gln Ile Leu Gly
660 665 670

Glu Thr Pro Gln Asn Leu Ser Arg Asp Met Lys Ser Phe Pro Arg Lys
675 680 685

Val Leu Gly Val Thr Ser Glu Glu Ser Glu Arg Asn Leu Arg Lys Pro
690 695 700

Leu Arg Ser Asp Ser Gly Ser Asp Leu Leu Arg Cys Thr Glu Arg Thr
705 710 715 720

His Ile Glu Asn Ile Leu Lys Ala His Met Gly Arg Asn Leu Gly Gln
725 730 735

Thr Asn Glu Gly Leu Ile Pro Val Arg Val Arg Arg Ser Trp Leu Ala
740 745 750

Val Asn Gln Ala Leu Pro Val Ser Asn Thr His Val Lys Thr Ser Asn
755 760 765

Leu Ala Ala Pro Lys Ser Gly Lys Ala Cys Val Asn Thr Ala Gln Val
770 775 780

Leu Ser Phe Leu Glu Pro Cys Thr Gln Gln Gly Leu Gly Ala His Ile
785 790 795 800

Val Arg Phe Trp Ala Lys His Arg Trp Gly Leu Pro Leu Arg Val Leu
805 810 815

Lys Pro Ile Gln Cys Phe Lys Leu Glu Lys Val Ser Ser Leu Ser Leu
820 825 830

Thr Gln Leu Ala Gly Pro Ser Ser Ala Thr Cys Glu Ser Gly Ala Gly
835 840 845

Ser Glu Val Glu Val Asp Met Phe Leu Arg Lys Pro Pro Met Ala Ser
850 855 860

Leu Arg Lys Gln Val Leu Thr Lys Ala Ser Asp His Met Pro Glu Ser
865 870 875 880

Leu Leu Ala Ser Ser Pro Ala Trp Lys Gln Phe Gln Arg Ala Pro Arg
885 890 895

342-10PCT.txt

Gly Ile Pro Ser Trp Asn Asp His Gly Pro Leu Lys Pro Pro Pro Ala
 900 905 910

Gly Gln Glu Gly Arg Trp Pro Ser Lys Pro Leu Thr Tyr Ser Leu Thr
 915 920 925

Gly Ser Thr Gln Gln Ser Arg Ser Leu Gly Ala Gln Ser Ser Lys Ala
 930 935 940

Gly Glu Thr Arg Glu Ala Val Pro Gln Cys Arg Val Pro Leu Glu Thr
 945 950 955 960

Cys Met Leu Ala Asn Leu Gln Ala Thr Ser Glu Asp Val His Gly Phe
 965 970 975

Glu Ala Pro Gly Thr Ser Lys Ser Ser Leu His Pro Arg Val Ser Val
 980 985 990

Ser Gln Asp Pro Arg Lys Leu Cys Leu Met Glu Glu Val Val Ser Glu
 995 1000 1005

Phe Glu Pro Gly Met Ala Thr Lys Ser Glu Thr Gln Pro Gln Val
 1010 1015 1020

Cys Ala Ala Val Val Leu Leu Pro Asp Gly Gln Ala Ser Val Val
 1025 1030 1035

Pro His Ala Ser Glu Asn Leu Val Ser Gln Val Pro Gln Gly His
 1040 1045 1050

Leu Gln Ser Met Pro Thr Gly Asn Met Arg Ala Ser Gln Glu Leu
 1055 1060 1065

His Asp Leu Met Ala Ala Arg Arg Ser Lys Leu Val Gln Glu Glu
 1070 1075 1080

Pro Arg Asn Pro Asn Cys Gln Gly Ser Cys Lys Ser Gln Arg Pro
 1085 1090 1095

Met Phe Pro Pro Ile His Lys Ser Glu Lys Ser Arg Lys Pro Asn
 1100 1105 1110

Leu Glu Lys His Glu Glu Arg Leu Glu Gly Leu Arg Thr Pro Gln
 1115 1120 1125

Leu Thr Pro Val Arg Lys Thr Glu Asp Thr His Gln Asp Glu Gly
 1130 1135 1140

Val Gln Leu Leu Pro Ser Lys Lys Gln Pro Pro Ser Val Ser His
 1145 1150 1155

342-10PCT.txt

Phe Gly Glu Asn Ile Lys Gln Phe Phe Gln Trp Ile Phe Ser Lys
 1160 1165 1170

Lys Lys Ser Lys Pro Ala Pro Val Thr Ala Glu Ser Gln Lys Thr
 1175 1180 1185

Val Lys Asn Arg Ser Cys Val Tyr Ser Ser Ser Ala Glu Ala Gln
 1190 1195 1200

Gly Leu Met Thr Ala Val Gly Gln Met Leu Asp Lys Lys Met Ser
 1205 1210 1215

Leu Cys His Ala His His Ala Ser Lys Val Asn Gln His Lys Gln
 1220 1225 1230

Lys Phe Gln Ala Pro Val Cys Gly Phe Pro Cys Asn His Arg His
 1235 1240 1245

Leu Phe Tyr Ser Glu His Gly Arg Ile Leu Ser Tyr Ala Ala Ser
 1250 1255 1260

Ser Gln Gln Ala Thr Leu Lys Ser Gln Gly Cys Pro Asn Arg Asp
 1265 1270 1275

Arg Gln Ile Arg Asn Gln Gln Pro Leu Lys Ser Val Arg Cys Asn
 1280 1285 1290

Asn Glu Gln Trp Gly Leu Arg His Pro Gln Ile Leu His Pro Lys
 1295 1300 1305

Lys Ala Val Ser Pro Val Ser Pro Pro Gln His Trp Pro Lys Thr
 1310 1315 1320

Ser Gly Ala Ser Ser His His His His Cys Pro Arg His Cys Leu
 1325 1330 1335

Leu Trp Glu Gly Ile
 1340

<210> 123
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 123
 ctattactcc cctacttatc ttac

<210> 124
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

342-10PCT.txt

<220>

<223> oligonukleotid

<400> 124

tttcgcccac ctcacctg

18

<210> 125

<211> 3136

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 125

gtcgccgccc	ctaccgcccgc	cgccgcccga	gggcccgcgc	ctgggatgcc	gagcgcccgc	60
gccgcccgtg	cctctgtcct	ccgcgcgctg	ctcagctgaa	ggcgcacagg	attcaattac	120
tggacttgtc	aactctgccg	gtgtacgtgc	catttctctt	ccactatgag	aggaccgatt	180
gtattgcaca	tttgtctggc	tttctgtagc	cttctgcttt	tcagcgttgc	cacacaatgt	240
ctggccttcc	ccaaaataga	aaggaggagg	gagatagcac	atgttcatgc	ggaaaaaggg	300
cagtccgata	agatgaacac	cgatgaccta	gaaaatagct	ctgttacctc	aaagcagact	360
ccccaactgg	tggtctctga	agatccaatg	atgatgtcag	cagtaccatc	ggcaacatca	420
ttaaataaag	cattctcgat	taacaaagaa	accagcctg	gacaagctgg	gctcatgcaa	480
acagaacgcc	ctggtgtttc	cacacctact	gagtcagggt	tcccctcagc	tgaagaagta	540
tttggttcca	gccagccaga	gagaatatct	cctgaaagtg	gacttgccaa	ggccatgtta	600
accattgcta	tactgcgac	tccttctctg	actgttgatg	aaaaggagga	actccttaca	660
agcactaact	ttcagcccat	tgtagaagag	atcacagaaa	ccacaaaagg	ttttctgaag	720
tatatggata	atcaatcatt	tgcaactgaa	agtcaggaag	gagttgggtt	gggacattca	780
ccttcacctt	atgtgaatac	taaggaaatg	ctaaccacca	atccaaagac	tgagaaattt	840
gaagcagaca	cagaccacag	gacaacttct	tttcctgggt	ctgagtccac	agcaggcagt	900
gagcctggaa	gcctcacccc	tgataaggag	aagccttcgc	agatgacagc	tgataacacc	960
caggctgctg	ccaccaagca	accactcgaa	acttccgagt	acaccctgag	tgttgagcca	1020
gaaactgata	gtctgctggg	agccccagaa	gtcacagtga	gtgtcagcac	agctgttcca	1080
gctgcctctg	ccttaagtga	tgagtgggat	gacaccaa	at tagagagtgt	aagccggata	1140
aggaccccc	agcttgagga	caatgaagag	actcaggtga	gaacggagat	gtctcagaca	1200
gcacaagtaa	gccatgaggg	tatggaagga	ggccagcctt	ggacagaggc	tgcacagggt	1260
gctctggggc	tgctgaagg	ggaaacacac	acgggcacag	ccctgcta	at agcgcattgg	1320
aatgagagat	cacctgcttt	cactgatcaa	agttccttta	ccccacaag	tctgatggaa	1380
gacatgaaag	tttccattgt	gaacttgctc	caaagtacgg	gagacttcac	ggaatccacc	1440
aaggaaaacg	atgccctgtt	tttcttagaa	accactgttt	ctgtctctgt	atatgagtct	1500
gaggcagacc	aactgttggg	aaatacaatg	aaagacatca	tactcaaga	gatgacaaca	1560
gctgttcaag	agccagatgc	cactttatcc	atggtgacac	aagagcaggt	tgctaccctc	1620

342-10PCT.txt

```

gagcttatca gagacagtgg caagactgag gaagaaaagg aggaccctc tcctgtgtct 1680
gacgttcctg gtgttactca gctgtcaaga agatgggagc ctctggccac tacaatttca 1740
actacagtcg tccctttgtc ttttgaagtt actcccactg tggaagaaca aatggacaca 1800
gtcacagggc caaatgagga gttcacacca gttctgggat ctccagtgtg acctcctgga 1860
ataatggtgg ggggaaccag catttcccct gcacttcctg ctttggaggc atcctctgag 1920
agaagaactg ttgttccatc tattactcgt gtttaatacag ctgcctcata tggcctggac 1980
caacttgaat ctgaagaggg acaagaagat gaggatgaag aggatgaaga agatgaagat 2040
gaagaagagg aagatgagga agaagatgag gaagataaag atgcagactc gctggatgag 2100
ggcttggtatg gtgacactga gctgccaggt tttaccctcc ctggtatcac atcccaggaa 2160
ccaggcttag aggagggaaa catggacctg ttggaggggag ctacctacca ggtgccagat 2220
gccctcgagt ggggaacagca gaatcaaggc ctggtgagaa gctggatgga aaaattaaaa 2280
gacaaggctg gttacatgtc tgggatgctg gtgcctgtag gggttgggat agctggagcc 2340
ttgttcatct tgggagccct ctacagcatt aagggttatga atcgccgaag gagaaatggc 2400
ttcaaaggc ataaaagaaa gcagagagaa ttcaacagca tgcaagatcg agtaatgctc 2460
ttagccgaca gctctgaaga tgaattttga attggactgg gttttaattg ggatattcaa 2520
cgatgctact attctaattt ttattttgga gcagaaaaaa aaaaagaaca acctgccaca 2580
ttgctgctat caggccgtta gtcctagtgt ctgctgggtg ctgggtagta gatttttctt 2640
gtactgagca gaaatggcat gttgtatact aaacgtatca tgcagtattt ggttttattc 2700
tgtagtgaat tttccacaac cgtgggctac aactcataaa tatgcaacat atatgttttt 2760
cagtaggagt tgctacatta ggcagagtaa atattttgta gttttccaca gtgtcttttc 2820
cttggtttga attacctgca ttgagaataa tgattgttgc caccaaggca tgcttgactc 2880
tgagatataa atcttaacaa agaataactt ctcaagatat actctaccta cttgaaacca 2940
cagggttggtg ggccatggta catactgcat ttgcatcaaa ctagcagtaa ctcagaatga 3000
aatcattttc attaagaagc tctctcagca tattaggatt atatgtagat ttgtatgtat 3060
tttgcattat gtacttcagt ctccatggtt tattattctc accttccgtt ttattcttgg 3120
cgaggaaaaa aatgca 3136

```

<210> 126
 <211> 774
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 126

Met Arg Gly Pro Ile Val Leu His Ile Cys Leu Ala Phe Cys Ser Leu
 1 5 10 15

Leu Leu Phe Ser Val Ala Thr Gln Cys Leu Ala Phe Pro Lys Ile Glu
 20 25 30

342-10PCT.txt

Arg Arg Arg Glu Ile Ala His Val His Ala Glu Lys Gly Gln Ser Asp
 35 40 45
 Lys Met Asn Thr Asp Asp Leu Glu Asn Ser Ser Val Thr Ser Lys Gln
 50 55 60
 Thr Pro Gln Leu Val Val Ser Glu Asp Pro Met Met Met Ser Ala Val
 65 70 75 80
 Pro Ser Ala Thr Ser Leu Asn Lys Ala Phe Ser Ile Asn Lys Glu Thr
 85 90 95
 Gln Pro Gly Gln Ala Gly Leu Met Gln Thr Glu Arg Pro Gly Val Ser
 100 105 110
 Thr Pro Thr Glu Ser Gly Val Pro Ser Ala Glu Glu Val Phe Gly Ser
 115 120 125
 Ser Gln Pro Glu Arg Ile Ser Pro Glu Ser Gly Leu Ala Lys Ala Met
 130 135 140
 Leu Thr Ile Ala Ile Thr Ala Thr Pro Ser Leu Thr Val Asp Glu Lys
 145 150 155 160
 Glu Glu Leu Leu Thr Ser Thr Asn Phe Gln Pro Ile Val Glu Glu Ile
 165 170 175
 Thr Glu Thr Thr Lys Gly Phe Leu Lys Tyr Met Asp Asn Gln Ser Phe
 180 185 190
 Ala Thr Glu Ser Gln Glu Gly Val Gly Leu Gly His Ser Pro Ser Ser
 195 200 205
 Tyr Val Asn Thr Lys Glu Met Leu Thr Thr Asn Pro Lys Thr Glu Lys
 210 215 220
 Phe Glu Ala Asp Thr Asp His Arg Thr Thr Ser Phe Pro Gly Ala Glu
 225 230 235 240
 Ser Thr Ala Gly Ser Glu Pro Gly Ser Leu Thr Pro Asp Lys Glu Lys
 245 250 255
 Pro Ser Gln Met Thr Ala Asp Asn Thr Gln Ala Ala Ala Thr Lys Gln
 260 265 270
 Pro Leu Glu Thr Ser Glu Tyr Thr Leu Ser Val Glu Pro Glu Thr Asp
 275 280 285
 Ser Leu Leu Gly Ala Pro Glu Val Thr Val Ser Val Ser Thr Ala Val
 290 295 300

342-10PCT.txt

Pro Ala Ala Ser Ala Leu Ser Asp Glu Trp Asp Asp Thr Lys Leu Glu
 305 310 315 320
 Ser Val Ser Arg Ile Arg Thr Pro Lys Leu Gly Asp Asn Glu Glu Thr
 325 330 335
 Gln Val Arg Thr Glu Met Ser Gln Thr Ala Gln Val Ser His Glu Gly
 340 345 350
 Met Glu Gly Gly Gln Pro Trp Thr Glu Ala Ala Gln Val Ala Leu Gly
 355 360 365
 Leu Pro Glu Gly Glu Thr His Thr Gly Thr Ala Leu Leu Ile Ala His
 370 375 380
 Gly Asn Glu Arg Ser Pro Ala Phe Thr Asp Gln Ser Ser Phe Thr Pro
 385 390 395 400
 Thr Ser Leu Met Glu Asp Met Lys Val Ser Ile Val Asn Leu Leu Gln
 405 410 415
 Ser Thr Gly Asp Phe Thr Glu Ser Thr Lys Glu Asn Asp Ala Leu Phe
 420 425 430
 Phe Leu Glu Thr Thr Val Ser Val Ser Val Tyr Glu Ser Glu Ala Asp
 435 440 445
 Gln Leu Leu Gly Asn Thr Met Lys Asp Ile Ile Thr Gln Glu Met Thr
 450 455 460
 Thr Ala Val Gln Glu Pro Asp Ala Thr Leu Ser Met Val Thr Gln Glu
 465 470 475 480
 Gln Val Ala Thr Leu Glu Leu Ile Arg Asp Ser Gly Lys Thr Glu Glu
 485 490 495
 Glu Lys Glu Asp Pro Ser Pro Val Ser Asp Val Pro Gly Val Thr Gln
 500 505 510
 Leu Ser Arg Arg Trp Glu Pro Leu Ala Thr Thr Ile Ser Thr Thr Val
 515 520 525
 Val Pro Leu Ser Phe Glu Val Thr Pro Thr Val Glu Glu Gln Met Asp
 530 535 540
 Thr Val Thr Gly Pro Asn Glu Glu Phe Thr Pro Val Leu Gly Ser Pro
 45 550 555 560
 Val Thr Pro Pro Gly Ile Met Val Gly Glu Pro Ser Ile Ser Pro Ala
 565 570 575

88/223

342-10PCT.txt

Leu Pro Ala Leu Glu Ala Ser Ser Glu Arg Arg Thr Val Val Pro Ser
 580 585 590

Ile Thr Arg Val Asn Thr Ala Ala Ser Tyr Gly Leu Asp Gln Leu Glu
 595 600 605

Ser Glu Glu Gly Gln Glu Asp Glu Asp Glu Glu Asp Glu Glu Asp Glu
 610 615 620

Asp Glu Glu Glu Glu Asp Glu Glu Glu Asp Glu Glu Asp Lys Asp Ala
 625 630 635 640

Asp Ser Leu Asp Glu Gly Leu Asp Gly Asp Thr Glu Leu Pro Gly Phe
 645 650 655

Thr Leu Pro Gly Ile Thr Ser Gln Glu Pro Gly Leu Glu Glu Gly Asn
 660 665 670

Met Asp Leu Leu Glu Gly Ala Thr Tyr Gln Val Pro Asp Ala Leu Glu
 675 680 685

Trp Glu Gln Gln Asn Gln Gly Leu Val Arg Ser Trp Met Glu Lys Leu
 690 695 700

Lys Asp Lys Ala Gly Tyr Met Ser Gly Met Leu Val Pro Val Gly Val
 705 710 715 720

Gly Ile Ala Gly Ala Leu Phe Ile Leu Gly Ala Leu Tyr Ser Ile Lys
 725 730 735

Val Met Asn Arg Arg Arg Arg Asn Gly Phe Lys Arg His Lys Arg Lys
 740 745 750

Gln Arg Glu Phe Asn Ser Met Gln Asp Arg Val Met Leu Leu Ala Asp
 755 760 765

Ser Ser Glu Asp Glu Phe
 770

<210> 127
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 127
 ccctccctgg tatcacat

<210> 128
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 128
caccagcatc ccagacat 18

<210> 129
<211> 3627
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 129
gggactgggg gggtcccaga tccttgaagc tcaactccgcc tcctcactct cactgcattt 60
cccaccttcc tgtgggcctt gcggcatctt catcactgag gcacctgggtt acgcttcacc 120
tcttgtttcc tgccctcact gcattccctc acctctacct ttttatcctt ccaccctagg 180
cttctctcct ccctcttccc tcaactcctga ctcttctctt tcccagcgga cggctggagg 240
accgctcagt ctctcctctc tcaattccct tcctctctct caccttcacc acccaacacc 300
tccctccctg cctctttctt tctgctccct cattctctcc ccaccactct cttctcgtgg 360
cccccttgcc cgcgcgcctt cttcccttcc ccttgccctca ctctctcagc tttcttccca 420
cagttgagct cgggcagctc tttctgggga tagctatggg gctttggggg aagaaaggga 480
cagtggctcc ccatgaccag agtccaagac gaagacctaa aaaagggtt atcaagaaaa 540
aaatggtgaa gagggaaaaa cagaagcgca atatggagga actgaagaag gaagtgggtca 600
tggtatgatca caaattaacc ttggaagagc tgagcaccaa gtactccgtg gacctgacaa 660
agggccatag ccaccaaagg gcaaaggaaa tcctgactcg aggtggacct aatactgtta 720
ccccacccc caccactcca gaatgggtca aattctgtaa gcaactgttc ggaggcttct 780
ccctcctact atggactggg gccattctct gctttgtggc ctacagcatc cagatatatt 840
tcaatgagga gcctaccaa gacaacctct acctgagcat cgtactgtcc gtcgtgggtca 900
tcgtcactgg ctgcttctcc tattatcagg aggccaagag ctccaagatc atggagtctt 960
ttaagaacat ggtgcctcag caagctctgg taattcgagg aggagagaag atgcaaatta 1020
atgtacaaga ggtggtgttg ggagacctgg tggaaatcaa gggaggagac cgagtccctg 1080
ctgacctccg gcttatctct gcacaaggat gtaagggtgga caactcatcc ttgactgggg 1140
agtcagaacc ccagagccgc tcccctgact tcacccatga gaacctctg gagaccgaa 1200
acatctgctt cttttccacc aactgtgttg aaggaaccgc ccgggggtatt gtgattgcta 1260
cgggagactc cacagtgatg ggcagaattg cctccctgac gtcaggcctg gcggttggcc 1320
agacacctat cgctgctgag atcgaacact tcatccatct gatcactgtg gtggccgtct 1380
tccttggtgt cacttttttt gcgctctcac ttctcttggg ctatgggttg ctggaggcta 1440
tcatttttct cattggcatc attgtggcca atgtgcctga ggggctgttg gccacagtca 1500
ctgtgtgcct gaccctcaca gccaagcgca tggcgcggaa gaactgcctg gtgaagaacc 1560
tggaggcggg ggagacgctg ggctccacgt ccaccatctg ctgagacaag acgggcaccc 1620

tcacccagaa	ccgcatgacc	gtcgcaccaca	tgtggtttga	tatgaccgtg	tatgaggccg	1680
acaccactga	agaacagact	ggaaaaacat	ttaccaagag	ctctgatacc	tggtttatgc	1740
tggcccgaat	cgctggcctc	tgcaaccggg	ctgactttta	ggctaatacag	gagatcctgc	1800
ccattgctaa	gagggccaca	acaggtgatg	cttccgagtc	agccctcctc	aagttcatcg	1860
agcagtctta	cagctctgtg	gcggagatga	gagagaaaaa	ccccaagggtg	gcagagattc	1920
cctttaattc	taccaacaag	taccagatgt	ccatccacct	tcgggaggac	agctcccaga	1980
cccacgtact	gatgatgaag	ggtgctccgg	agaggatctt	ggagttttgt	tctacctttc	2040
ttctgaatgg	gcaggagtac	tcaatgaacg	atgaaatgaa	ggaagccttc	caaaatgcct	2100
acttagaact	gggaggtctg	ggggaacgtg	tgctaggctt	ctgcttcttg	aatctgccta	2160
gcagcttctc	caagggtattc	ccatttaata	cagatgaaat	aaatttcccc	atggacaacc	2220
tttgttttgt	gggcctcata	tccatgattg	accctccccg	agctgcagtg	cctgatgctg	2280
tgagcaagtg	tcgcagtgca	ggaattaagg	tgatcatggt	aacaggagat	catcccatta	2340
cagctaaggc	cattgccaaag	ggtgtgggca	tcatctcaga	aggcactgag	acggcagagg	2400
aagtcgctgc	ccggcttaag	atccctatca	gcaaggctga	tgccagtgct	gccaaagcca	2460
ttgtggtgca	tggtgcagaa	ctgaaggaca	tacagtccaa	gcagcttgat	cagatcctcc	2520
agaaccaccc	tgagatcgtg	tttgctcgga	cctccccctca	gcagaagctc	atcattgtcg	2580
agggatgtca	gaggctggga	gccgttggtg	ccgtgacagg	tgacgggggtg	aacgactccc	2640
ctgcgctgaa	gaaggctgac	attggcattg	ccatgggcat	ctctggctct	gacgtctcta	2700
agcaggcagc	cgacatgatc	ctgctggatg	acaactttgc	ctccatcgtc	acggggggtg	2760
aggagggccg	cctgatcttt	gacaacctga	agaaatccat	catgtacacc	ctgaccagca	2820
acatccccga	gatcacgccc	ttcctgatgt	tcatcatcct	cggtataccc	ctgcctctgg	2880
gaaccataac	catcctctgc	attgatctcg	gcactgacat	ggtccctgcc	atctccttgg	2940
cttatgagtc	agctgaaagc	gacatcatga	agaggcttcc	aaggaaacca	aagacggata	3000
atctggtgaa	ccaccgtctc	attggcatgg	cctatggaca	gattgggatg	atccaggctc	3060
tggctggatt	ctttacctac	tttgtaatcc	tggctgagaa	tggttttagg	cctgttgatc	3120
tgctgggcat	ccgcctccac	tgggaagata	aatacttgaa	tgacctggag	gacagctacg	3180
gacagcagtg	gacctatgag	caacgaaaag	ttgtggagtt	cacatgcaa	acggcctttt	3240
ttgtcaccat	cgtggttggtg	cagtgggcgg	atctcatcat	ctccaagact	cgccgcaact	3300
cacttttcca	gcagggcagtg	agaaacaaag	tcttaatat	tgggaccttg	gaggagacac	3360
tcttggctgc	atttctgtcc	tacactccag	gcattggacgt	ggccctgcga	atgtaccac	3420
tcaagataac	ctggtggctc	tgtgccattc	cctacagtat	tctcatcttc	gtctatgatg	3480
aatcagaaa	actcctcatc	cgtcagcacc	cggatggctg	ggtggaaagg	gagacgtact	3540
actaaactca	gcagatgaag	agcttcatgt	gacacagggg	tggtgtgaga	gctgggatgg	3600
ggccagagat	tataagtttg	acacaac				3627

342-10PCT.txt

<210> 130
 <211> 1029
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 130

Met Gly Leu Trp Gly Lys Lys Gly Thr Val Ala Pro His Asp Gln Ser
 1 5 10 15

Pro Arg Arg Arg Pro Lys Lys Gly Leu Ile Lys Lys Lys Met Val Lys
 20 25 30

Arg Glu Lys Gln Lys Arg Asn Met Glu Glu Leu Lys Lys Glu Val Val
 35 40 45

Met Asp Asp His Lys Leu Thr Leu Glu Glu Leu Ser Thr Lys Tyr Ser
 50 55 60

Val Asp Leu Thr Lys Gly His Ser His Gln Arg Ala Lys Glu Ile Leu
 65 70 75 80

Thr Arg Gly Gly Pro Asn Thr Val Thr Pro Pro Pro Thr Thr Pro Glu
 85 90 95

Trp Val Lys Phe Cys Lys Gln Leu Phe Gly Gly Phe Ser Leu Leu Leu
 100 105 110

Trp Thr Gly Ala Ile Leu Cys Phe Val Ala Tyr Ser Ile Gln Ile Tyr
 115 120 125

Phe Asn Glu Glu Pro Thr Lys Asp Asn Leu Tyr Leu Ser Ile Val Leu
 130 135 140

Ser Val Val Val Ile Val Thr Gly Cys Phe Ser Tyr Tyr Gln Glu Ala
 145 150 155 160

Lys Ser Ser Lys Ile Met Glu Ser Phe Lys Asn Met Val Pro Gln Gln
 165 170 175

Ala Leu Val Ile Arg Gly Gly Glu Lys Met Gln Ile Asn Val Gln Glu
 180 185 190

Val Val Leu Gly Asp Leu Val Glu Ile Lys Gly Gly Asp Arg Val Pro
 195 200 205

Ala Asp Leu Arg Leu Ile Ser Ala Gln Gly Cys Lys Val Asp Asn Ser
 210 215 220

Ser Leu Thr Gly Glu Ser Glu Pro Gln Ser Arg Ser Pro Asp Phe Thr
 225 230 235 240

342-10PCT.txt

His Glu Asn Pro Leu Glu Thr Arg Asn Ile Cys Phe Phe Ser Thr Asn
 245 250 255

Cys Val Glu Gly Thr Ala Arg Gly Ile Val Ile Ala Thr Gly Asp Ser
 260 265 270

Thr Val Met Gly Arg Ile Ala Ser Leu Thr Ser Gly Leu Ala Val Gly
 275 280 285

Gln Thr Pro Ile Ala Ala Glu Ile Glu His Phe Ile His Leu Ile Thr
 290 295 300

Val Val Ala Val Phe Leu Gly Val Thr Phe Phe Ala Leu Ser Leu Leu
 305 310 315 320

Leu Gly Tyr Gly Trp Leu Glu Ala Ile Ile Phe Leu Ile Gly Ile Ile
 325 330 335

Val Ala Asn Val Pro Glu Gly Leu Leu Ala Thr Val Thr Val Cys Leu
 340 345 350

Thr Leu Thr Ala Lys Arg Met Ala Arg Lys Asn Cys Leu Val Lys Asn
 355 360 365

Leu Glu Ala Val Glu Thr Leu Gly Ser Thr Ser Thr Ile Cys Ser Asp
 370 375 380

Lys Thr Gly Thr Leu Thr Gln Asn Arg Met Thr Val Ala His Met Trp
 385 390 395 400

Phe Asp Met Thr Val Tyr Glu Ala Asp Thr Thr Glu Glu Gln Thr Gly
 405 410 415

Lys Thr Phe Thr Lys Ser Ser Asp Thr Trp Phe Met Leu Ala Arg Ile
 420 425 430

Ala Gly Leu Cys Asn Arg Ala Asp Phe Lys Ala Asn Gln Glu Ile Leu
 435 440 445

Pro Ile Ala Lys Arg Ala Thr Thr Gly Asp Ala Ser Glu Ser Ala Leu
 450 455 460

Leu Lys Phe Ile Glu Gln Ser Tyr Ser Ser Val Ala Glu Met Arg Glu
 465 470 475 480

Lys Asn Pro Lys Val Ala Glu Ile Pro Phe Asn Ser Thr Asn Lys Tyr
 485 490 495

Gln Met Ser Ile His Leu Arg Glu Asp Ser Ser Gln Thr His Val Leu
 500 505 510

93/223

342-10PCT.txt

Met Met Lys Gly Ala Pro Glu Arg Ile Leu Glu Phe Cys Ser Thr Phe
 515 520 525

Leu Leu Asn Gly Gln Glu Tyr Ser Met Asn Asp Glu Met Lys Glu Ala
 530 535 540

Phe Gln Asn Ala Tyr Leu Glu Leu Gly Gly Leu Gly Glu Arg Val Leu
 545 550 555 560

Gly Phe Cys Phe Leu Asn Leu Pro Ser Ser Phe Ser Lys Gly Phe Pro
 565 570 575

Phe Asn Thr Asp Glu Ile Asn Phe Pro Met Asp Asn Leu Cys Phe Val
 580 585 590

Gly Leu Ile Ser Met Ile Asp Pro Pro Arg Ala Ala Val Pro Asp Ala
 595 600 605

Val Ser Lys Cys Arg Ser Ala Gly Ile Lys Val Ile Met Val Thr Gly
 610 615 620

Asp His Pro Ile Thr Ala Lys Ala Ile Ala Lys Gly Val Gly Ile Ile
 625 630 635 640

Ser Glu Gly Thr Glu Thr Ala Glu Glu Val Ala Ala Arg Leu Lys Ile
 645 650 655

Pro Ile Ser Lys Val Asp Ala Ser Ala Ala Lys Ala Ile Val Val His
 660 665 670

Gly Ala Glu Leu Lys Asp Ile Gln Ser Lys Gln Leu Asp Gln Ile Leu
 675 680 685

Gln Asn His Pro Glu Ile Val Phe Ala Arg Thr Ser Pro Gln Gln Lys
 690 695 700

Leu Ile Ile Val Glu Gly Cys Gln Arg Leu Gly Ala Val Val Ala Val
 705 710 715 720

Thr Gly Asp Gly Val Asn Asp Ser Pro Ala Leu Lys Lys Ala Asp Ile
 725 730 735

Gly Ile Ala Met Gly Ile Ser Gly Ser Asp Val Ser Lys Gln Ala Ala
 740 745 750

Asp Met Ile Leu Leu Asp Asp Asn Phe Ala Ser Ile Val Thr Gly Val
 755 760 765

Glu Glu Gly Arg Leu Ile Phe Asp Asn Leu Lys Lys Ser Ile Met Tyr
 770 775 780

342-10PCT.txt

Thr Leu Thr Ser Asn Ile Pro Glu Ile Thr Pro Phe Leu Met Phe Ile
 785 790 795 800
 Ile Leu Gly Ile Pro Leu Pro Leu Gly Thr Ile Thr Ile Leu Cys Ile
 805 810 815
 Asp Leu Gly Thr Asp Met Val Pro Ala Ile Ser Leu Ala Tyr Glu Ser
 820 825 830
 Ala Glu Ser Asp Ile Met Lys Arg Leu Pro Arg Asn Pro Lys Thr Asp
 835 840 845
 Asn Leu Val Asn His Arg Leu Ile Gly Met Ala Tyr Gly Gln Ile Gly
 850 855 860
 Met Ile Gln Ala Leu Ala Gly Phe Phe Thr Tyr Phe Val Ile Leu Ala
 865 870 875 880
 Glu Asn Gly Phe Arg Pro Val Asp Leu Leu Gly Ile Arg Leu His Trp
 885 890 895
 Glu Asp Lys Tyr Leu Asn Asp Leu Glu Asp Ser Tyr Gly Gln Gln Trp
 900 905 910
 Thr Tyr Glu Gln Arg Lys Val Val Glu Phe Thr Cys Gln Thr Ala Phe
 915 920 925
 Phe Val Thr Ile Val Val Val Gln Trp Ala Asp Leu Ile Ile Ser Lys
 930 935 940
 Thr Arg Arg Asn Ser Leu Phe Gln Gln Gly Met Arg Asn Lys Val Leu
 945 950 955 960
 Ile Phe Gly Ile Leu Glu Glu Thr Leu Leu Ala Ala Phe Leu Ser Tyr
 965 970 975
 Thr Pro Gly Met Asp Val Ala Leu Arg Met Tyr Pro Leu Lys Ile Thr
 980 985 990
 Trp Trp Leu Cys Ala Ile Pro Tyr Ser Ile Leu Ile Phe Val Tyr Asp
 995 1000 1005
 Glu Ile Arg Lys Leu Leu Ile Arg Gln His Pro Asp Gly Trp Val
 1010 1015 1020
 Glu Arg Glu Thr Tyr Tyr
 1025

<210> 131
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

342-10PCT.txt

<220>

<223> oligonukleotid

<400> 131

tgtaatcctg gctgagaatg g

21

<210> 132

<211> 18

<212> DNA

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> oligonukleotid

<400> 132

aagtgagttg cggcgagt

18

<210> 133

<211> 279

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 133

atgtatgtaa aaattgcaaa acatctcaat gatgtttatg ccccccagaa ggtactgtgt 60

cacgggatct catatattct ggctgtcatt gtcataataa gccactcttg gtcatatgga 120

aaagcattca gctgctccct gcctttgctc acagcgtgtg gtactctctt agaagctatt 180

cctgtcctat ttaggcagtt attcctgctt cttgtgttgg acctgaagtc aacagggcca 240

gcaatagaga agaaagatga tgtgaaggag agcaactga 279

<210> 134

<211> 92

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 134

Met Tyr Val Lys Ile Ala Lys His Leu Asn Asp Val Tyr Ala Pro Gln
1 5 10 15Lys Val Leu Cys His Gly Ile Ser Tyr Ile Leu Ala Val Ile Val Ile
20 25 30Ile Ser His Ser Trp Ser Tyr Gly Lys Ala Phe Ser Cys Ser Leu Pro
35 40 45Leu Leu Thr Ala Cys Gly Thr Leu Leu Glu Ala Ile Pro Val Leu Phe
50 55 60Arg Gln Leu Phe Leu Leu Leu Val Leu Asp Leu Lys Ser Thr Gly Pro
65 70 75 80Ala Ile Glu Lys Lys Asp Asp Val Lys Glu Ser Asn
85 90

<210> 135
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 135
 tgctccctgc ctttgctcac

20

<210> 136
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 136
 ggtacttggg ctcgaacgat gatc

24

<210> 137
 <211> 1569
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 137
 atgcctgtag ggggtggccc tgagagtgtg ggcaggtgca atggctgtca atgccacata 60
 aagggcaagg ggatctacat cctaaacagt gaaagaccag tgcccggaga ctacatctac 120
 atcaggaaga agaagcagca aaattctgac ccacagccca agaggggtcg gggcagcaga 180
 acctcagcca cagccaatca cagcgggggtc cttcggggag gggcgtggcc tgacaacttc 240
 ggcgacgcgg ctggaccaat ccggacggag gagagcgaag ctctctgtca ctgggcccag 300
 gtgcgctcct cagcgtctcc ggggtggcggg gcgcgcggga tggaggagtc ttgggaggct 360
 gcgcccggag gccaagccgg ggcagagctc ccaatggagc ccgtgggaag cctgggtcccc 420
 acgctggagc agccgcaggt gcccgcgaag gtgcgacaac ctgaagggtcc cgaaagcagc 480
 ccaagtccgg ccggggccgt ggagaaggcg gcgggcgcag gcctggagcc ctcgagcaag 540
 aaaaagccgc cttcgccctg ccccggtcc ccgcgcgtgc cgccgctcag cctgggctac 600
 ggggtctgcc ccgagccgcc gtcaccgggc cctgccttgg tcaagctgcc ccggaatggc 660
 gaggcgcccg gggctgagcc tgcgcccagc gcctgggcgc ccatggagct gcaggtagat 720
 gtgcgcgtga agcccgtggg cgcggccggt ggcagcagca cgccatcgcc caggccctcc 780
 acgcgcttcc tcaagggtgcc ggtgcccag tcccctgcct tctcccgcca cgcggacccg 840
 gcgcaccagc tctgtctgcg cgcaccatcc cagggcggca cgtggggccg ccgctcgccg 900
 ctggctgcag cccggacgga gagcggctgc gacgcagagg gccgggccag ccccgcggaa 960
 ggaagcgcgg gctccccggg ctccccacg tgctgccgct gcaaggagct ggggctggag 1020
 aaggaggatg cggcgctgtt gccccgcgcg gggttggacg gcgacgagaa gctgccccgg 1080
 gccgtaacgc ttacggggct acccatgtac gtgaagtccc tgtactgggc cctggcgctc 1140

97/223

342-10PCT.txt

atggctgtgc tcctggcagt ctctgggggtt gtcattgtgg tcctggcctc aagagcagga 1200
gccagatgcc agcagtgcc cccaggctgg gtgttggtccg aggagcactg ttactacttc 1260
tctgcagaag cgcaggcctg ggaagccagc caggctttct gctcagccta ccacgctacc 1320
ctccccctgc taagccacac ccaggacttc ctgggcagat acccagtctc caggcactcc 1380
tgggtggggg cctggcgagg cccccagggc tggcactgga tcgacgaggc cccactccccg 1440
ccccagctac tccctgagga cggcgaggac aatctggata tcaactgtgg ggccctggag 1500
gaaggcacgc tgggtggctgc aaactgcagc actccaagac cctgggtctg tgccaagggg 1560
acccagtga 1569

<210> 138
<211> 522
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 138

Met Pro Val Gly Gly Gly Pro Glu Ser Val Gly Arg Cys Asn Gly Cys
1 5 10 15

Gln Cys His Ile Lys Gly Lys Gly Ile Tyr Ile Leu Asn Ser Glu Arg
20 25 30

Pro Val Pro Gly Asp Tyr Ile Tyr Ile Arg Lys Lys Lys Gln Gln Asn
35 40 45

Ser Asp Pro Gln Pro Lys Arg Gly Arg Gly Ser Arg Thr Ser Ala Thr
50 55 60

Ala Asn His Ser Gly Val Leu Arg Gly Gly Ala Trp Pro Asp Asn Phe
65 70 75 80

Gly Asp Ala Ala Gly Pro Ile Arg Thr Glu Glu Ser Glu Ala Pro Leu
85 90 95

His Trp Ala Gln Val Arg Ser Ser Ala Ser Pro Gly Gly Gly Ala Arg
100 105 110

Gly Met Glu Glu Ser Trp Glu Ala Ala Pro Gly Gly Gln Ala Gly Ala
115 120 125

Glu Leu Pro Met Glu Pro Val Gly Ser Leu Val Pro Thr Leu Glu Gln
130 135 140

Pro Gln Val Pro Ala Lys Val Arg Gln Pro Glu Gly Pro Glu Ser Ser
145 150 155 160

Pro Ser Pro Ala Gly Ala Val Glu Lys Ala Ala Gly Ala Gly Leu Glu
165 170 175

342-10PCT.txt

Pro Ser Ser Lys Lys Lys Pro Pro Ser Pro Arg Pro Gly Ser Pro Arg
 180 185 190

Val Pro Pro Leu Ser Leu Gly Tyr Gly Val Cys Pro Glu Pro Pro Ser
 195 200 205

Pro Gly Pro Ala Leu Val Lys Leu Pro Arg Asn Gly Glu Ala Pro Gly
 210 215 220

Ala Glu Pro Ala Pro Ser Ala Trp Ala Pro Met Glu Leu Gln Val Asp
 225 230 235 240

Val Arg Val Lys Pro Val Gly Ala Ala Gly Gly Ser Ser Thr Pro Ser
 245 250 255

Pro Arg Pro Ser Thr Arg Phe Leu Lys Val Pro Val Pro Glu Ser Pro
 260 265 270

Ala Phe Ser Arg His Ala Asp Pro Ala His Gln Leu Leu Leu Arg Ala
 275 280 285

Pro Ser Gln Gly Gly Thr Trp Gly Arg Arg Ser Pro Leu Ala Ala Ala
 290 295 300

Arg Thr Glu Ser Gly Cys Asp Ala Glu Gly Arg Ala Ser Pro Ala Glu
 305 310 315 320

Gly Ser Ala Gly Ser Pro Gly Ser Pro Thr Cys Cys Arg Cys Lys Glu
 325 330 335

Leu Gly Leu Glu Lys Glu Asp Ala Ala Leu Leu Pro Arg Ala Gly Leu
 340 345 350

Asp Gly Asp Glu Lys Leu Pro Arg Ala Val Thr Leu Thr Gly Leu Pro
 355 360 365

Met Tyr Val Lys Ser Leu Tyr Trp Ala Leu Ala Phe Met Ala Val Leu
 370 375 380

Leu Ala Val Ser Gly Val Val Ile Val Val Leu Ala Ser Arg Ala Gly
 385 390 395 400

Ala Arg Cys Gln Gln Cys Pro Pro Gly Trp Val Leu Ser Glu Glu His
 405 410 415

Cys Tyr Tyr Phe Ser Ala Glu Ala Gln Ala Trp Glu Ala Ser Gln Ala
 420 425 430

Phe Cys Ser Ala Tyr His Ala Thr Leu Pro Leu Leu Ser His Thr Gln
 435 440 445

99/223

342-10PCT.txt

Asp Phe Leu Gly Arg Tyr Pro Val Ser Arg His Ser Trp Val Gly Ala
 450 455 460

Trp Arg Gly Pro Gln Gly Trp His Trp Ile Asp Glu Ala Pro Leu Pro
 465 470 475 480

Pro Gln Leu Leu Pro Glu Asp Gly Glu Asp Asn Leu Asp Ile Asn Cys
 485 490 495

Gly Ala Leu Glu Glu Gly Thr Leu Val Ala Ala Asn Cys Ser Thr Pro
 500 505 510

Arg Pro Trp Val Cys Ala Lys Gly Thr Gln
 515 520

<210> 139
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 139
 gagaaggagg atgcggcg

18

<210> 140
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 140
 ggaccacaat gacaacccca g

21

<210> 141
 <211> 2217
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 141
 atggtttgca cgttcgattc tgagcttctg aattgtcaaa ggaaagatga atataatcag 60
 ttccagactt atcgggcccc taaaataaaa gccaaaagaa gcatagccac tcctgaaaac 120
 ctgaagaaat tattgccacg tgttcccaaa aacagtgcc tgagtgatga aatgacaaag 180
 cttcacaag gagctaagcc atgcaaatca aatacatctg gatgttttcc tattcatcag 240
 gctgtacttt caggttccaa agaatgcatg gaaataatat tgaagtttg tgaagagcac 300
 gggtagagca gacagtgtca catcaacttt gtggataacg ggaaagccag ccctctccat 360
 ctggctgtgc aaaatggtga cttggaaatg atgaaaatgt gcctggacaa tgggtgtacaa 420
 atagacctag tggagatgca acagatcaaa gagctggtaa tggatgaaga caacgatggg 480
 tgtactcctc tacattatgc atgtagacag gggggccctg gttctgtaaa taacctactt 540

342-10PCT.txt

```

ggctttaatg tgtccattca ttccaaaagc aaagataaga aatcacctct gcattttgca 600
gccagttatg ggcgtatcaa tacctgtcag aggctcctac aagacataag tgatacgagg 660
cttctgaatg aaggggacct tcatggaatg actcctctcc atctggcagc aaagaatgga 720
catgataaag tagttcagct tcttctgaaa aaaggtgcat tgtttctcag atgggatgaa 780
tgtcttaagg tttttagtca ttattctcca aacaataaat gtccaatttt ggaaatgatc 840
gaatacctcc ctgaatgcat gaagaaagtt ctacccttct tttctaattgt tcacgtaaga 900
cctgctccaa accagaatca aataaaccat ggagaacaca ggttggctta cggatttata 960
gcccataatga taaatctagg attttactgt cttggtctca taccaatgac ctttcttggt 1020
gtcagaataa aaccaggaat ggctttcaac tctgctggaa tcatcaataa aactagtgat 1080
cattcagaaa tactagataa catgaattca agtctaataa caatttgtat gattttagtt 1140
ttttgctcaa gtatattagg gtatgtcaaa gaagtggttc aaattttcca acagaaaagg 1200
aattacttta tggatattag cagtagtact gaatggatta tcaacacgat gggcccccatt 1260
ttagtgtctg ccttggtcac tgaaatagca gcccattctg aatttgagaa ttgtggaatt 1320
ttcattgtta tattggaggt aatttttaaa actttgttga ggtctgcagt tgtatttttc 1380
ttccttcttt tggcttttgg actcagcttt tacgtcctcc tgaatttaca gtccttccta 1440
gaaccatttc tgaagaataa attggcacat ccagttctgt ctttgcaca gcttatttcc 1500
ttcacagtat ttgcccacat tgcctcatg aatttactta ttggtttggc agttggtgac 1560
attgctgagg tccagaaaca tgcattctg aagaggatag ctatgcagaa gctgccatgc 1620
tggtgcatac gcaaagtgga tcggaaatcc accgccgtat gtccaacaa acccagatgt 1680
gatgggacat tatttcaagt cctactcgct ctaggccccc taccctaga agaaaataga 1740
aacataaaaa gttttcttcc tactgagatc actgttaaga ggactcacga acaccttctt 1800
tctgcagggt ttggtcatca tgggaaacat acctgtcct tgcttttggg agaagagtgg 1860
cttcctctga atgtagtaca ctctcttgc tctgccttca gagtgggttg ccagatcttt 1920
cccattagac attttcagtg gattcatgtg aatgagccgc acactggcaa tttaaaagag 1980
aaattggctg ctccatacat cactcaccag atcaagccat tcttgcgagc agctggtttt 2040
tgcacagtga aggtggtcca gagagatgac atctctgtgt ggagtgtgga tttcagggtg 2100
ctcaatgcat gggagcagc gattcgaaag cagtctctca gacaatctga gatggaggaa 2160
ctgagctgct cgctgctgct gcgtgtcact gatgtgcaca caagaagctt gtattag 2217

```

<210> 142
<211> 738
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 142

Met Val Cys Thr Phe Asp Ser Glu Leu Leu Asn Cys Gln Arg Lys Asp
1 5 10 15

342-10PCT.txt

Glu Tyr Asn Gln Phe Gln Thr Tyr Arg Ala His Lys Ile Lys Ala Lys
 20 25 30

Arg Ser Ile Ala Thr Pro Glu Asn Leu Lys Lys Leu Leu Pro Arg Val
 35 40 45

Pro Lys Asn Ser Ala Leu Ser Asp Glu Met Thr Lys Leu His Lys Gly
 50 55 60

Ala Lys Pro Cys Lys Ser Asn Thr Phe Gly Cys Phe Pro Ile His Gln
 65 70 75 80

Ala Val Leu Ser Gly Ser Lys Glu Cys Met Glu Ile Ile Leu Lys Phe
 85 90 95

Gly Glu Glu His Gly Tyr Ser Arg Gln Cys His Ile Asn Phe Val Asp
 100 105 110

Asn Gly Lys Ala Ser Pro Leu His Leu Ala Val Gln Asn Gly Asp Leu
 115 120 125

Glu Met Met Lys Met Cys Leu Asp Asn Gly Val Gln Ile Asp Leu Val
 130 135 140

Glu Met Gln Gln Ile Lys Glu Leu Val Met Asp Glu Asp Asn Asp Gly
 145 150 155 160

Cys Thr Pro Leu His Tyr Ala Cys Arg Gln Gly Gly Pro Gly Ser Val
 165 170 175

Asn Asn Leu Leu Gly Phe Asn Val Ser Ile His Ser Lys Ser Lys Asp
 180 185 190

Lys Lys Ser Pro Leu His Phe Ala Ala Ser Tyr Gly Arg Ile Asn Thr
 195 200 205

Cys Gln Arg Leu Leu Gln Asp Ile Ser Asp Thr Arg Leu Leu Asn Glu
 210 215 220

Gly Asp Leu His Gly Met Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Lys Asn Gly
 225 230 235 240

His Asp Lys Val Val Gln Leu Leu Leu Lys Lys Gly Ala Leu Phe Leu
 245 250 255

Arg Trp Asp Glu Cys Leu Lys Val Phe Ser His Tyr Ser Pro Asn Asn
 260 265 270

Lys Cys Pro Ile Leu Glu Met Ile Glu Tyr Leu Pro Glu Cys Met Lys
 275 280 285

342-10PCT.txt

Lys Val Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val His Val Arg Pro Ala Pro Asn
 290 295 300

Gln Asn Gln Ile Asn His Gly Glu His Arg Leu Ala Tyr Gly Phe Ile
 305 310 315 320

Ala His Met Ile Asn Leu Gly Phe Tyr Cys Leu Gly Leu Ile Pro Met
 325 330 335

Thr Phe Leu Val Val Arg Ile Lys Pro Gly Met Ala Phe Asn Ser Ala
 340 345 350

Gly Ile Ile Asn Lys Thr Ser Asp His Ser Glu Ile Leu Asp Asn Met
 355 360 365

Asn Ser Ser Leu Ile Thr Ile Cys Met Ile Leu Val Phe Cys Ser Ser
 370 375 380

Ile Leu Gly Tyr Val Lys Glu Val Val Gln Ile Phe Gln Gln Lys Arg
 385 390 395 400

Asn Tyr Phe Met Asp Ile Ser Ser Ser Thr Glu Trp Ile Ile Asn Thr
 405 410 415

Met Gly Pro Ile Leu Val Leu Pro Leu Phe Thr Glu Ile Ala Ala His
 420 425 430

Leu Gln Phe Glu Asn Cys Gly Ile Phe Ile Val Ile Leu Glu Val Ile
 435 440 445

Phe Lys Thr Leu Leu Arg Ser Ala Val Val Phe Phe Phe Leu Leu Leu
 450 455 460

Ala Phe Gly Leu Ser Phe Tyr Val Leu Leu Asn Leu Gln Ser Phe Leu
 465 470 475 480

Glu Pro Phe Leu Lys Asn Lys Leu Ala His Pro Val Leu Ser Phe Ala
 485 490 495

Gln Leu Ile Ser Phe Thr Val Phe Ala Pro Ile Val Leu Met Asn Leu
 500 505 510

Leu Ile Gly Leu Ala Val Gly Asp Ile Ala Glu Val Gln Lys His Ala
 515 520 525

Ser Leu Lys Arg Ile Ala Met Gln Lys Leu Pro Cys Cys Cys Ile Arg
 530 535 540

Lys Val Asp Arg Lys Ser Thr Ala Val Cys Pro Asn Lys Pro Arg Cys
 545 550 555 560

342-10PCT.txt

Asp Gly Thr Leu Phe Gln Val Leu Leu Ala Leu Gly Pro Leu Pro Leu
 565 570 575

Glu Glu Asn Arg Asn Ile Lys Ser Phe Leu Pro Thr Glu Ile Thr Val
 580 585 590

Lys Arg Thr His Glu His Leu Pro Ser Ala Gly Phe Gly His His Gly
 595 600 605

Lys His Thr Leu Ser Leu Leu Leu Val Glu Glu Trp Leu Pro Leu Asn
 610 615 620

Val Val His Ser Ser Cys Ser Ala Phe Arg Val Val Gly Gln Ile Phe
 625 630 635 640

Pro Ile Arg His Phe Gln Trp Ile His Val Asn Glu Pro His Thr Gly
 645 650 655

Asn Leu Lys Glu Lys Leu Ala Ala Pro Tyr Ile Thr His Gln Ile Lys
 660 665 670

Pro Phe Leu Arg Ala Ala Gly Phe Cys Thr Val Lys Val Val Gln Arg
 675 680 685

Asp Asp Ile Ser Val Trp Ser Val Asp Phe Arg Trp Leu Asn Ala Trp
 690 695 700

Glu Ala Ala Ile Arg Lys Gln Ser Leu Arg Gln Ser Glu Met Glu Glu
 705 710 715 720

Leu Ser Cys Ser Leu Leu Leu Arg Val Thr Asp Val His Thr Arg Ser
 725 730 735

Leu Tyr

<210> 143
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 143
 ttccttactc tccgctttcc

20

<210> 144
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

342-10PCT.txt

<400> 144
aactttgtgg ataacgggaa 20

<210> 145
<211> 1155
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 145
atgcagtctc tcattctgcc ggtgaccaag gcgatcctgg tggccctctt catcttcgcc 60
atcctcctca tcctctacgt gatcctctgg gacgcaccgg ggagagcggg tgagtgcgct 120
cgtgcgggcg ctttgggggg ccacgggttg ggagcccca cttcggggag gacgcggaat 180
ccggacgcgg gactgaacct gaggattcac ggagcccggg gctcccctat ggggcacggg 240
aagcggcaga tgcgcgtgca gagaggtccg tcccaccac cccctggggc ccttggttcc 300
aaggcgcata ggcgctccc cctgtggccg ccaccggtgc agcagaacgc gggctctcgg 360
gtgggtccaa tgcgctatgg cacaccaggc gctatcgggt ccctagccct ctgctccggc 420
gggtggggacc ccgcactcaa gttccctata acctccatgg acaaacacgg aaaaatcatg 480
tcttggaaga acagcatcgc cctacagata cagactaggc actttgcaca tgaacaaga 540
gtcccagaaa tttctagaag caaatctcgc attcgtgacc gccagaccta cgggatgtac 600
cactttggga attttggaaga agaaagaata aaggcagaaa tgaggataca gaaagcatgt 660
cacttgaaga tcaagaagtc aagcttggat gccaatggta aagtggatga tgggtgaggat 720
gatgatggtg aggatgatga tgggtgaggat gatgatggtg atgatgatgg tgaggatgat 780
gatggtgagg atgatgatgg tgaggatgat gatggtgagg atgatggtga ggatgatgat 840
ggtgatgatg atggtgagga tgatgatggt gatgatgatg gtgatgatga tgggtgaggat 900
gatgatggtg aggatgatga tggtgacagt gaggatgatg gtgaggatgg tgatgatgat 960
ggtgaggatg atgatggtga cagtgaggat gatggcgatg atggtgatga tgatggtgag 1020
gatgatgatc atggtgatga tgtgaggatg atgatgatga tgggtgatgac agtgacgatg 1080
atgaagaatg ttgttggtaa ttacagactt cctgagctac caacttggac atctgtacaa 1140
cgatacaaat tttga 1155

<210> 146
<211> 384
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 146
Met Gln Ser Leu Ile Ser Pro Val Thr Lys Ala Ile Leu Val Ala Leu
1 5 10 15
Phe Ile Phe Ala Ile Leu Leu Ile Leu Tyr Val Ile Leu Trp Asp Ala
20 25 30
Pro Gly Arg Ala Gly Glu Cys Ala Arg Ala Gly Ala Leu Gly Gly His
35 40 45

342-10PCT.txt

Gly Trp Gly Ala Pro Thr Ser Gly Arg Thr Arg Asn Pro Asp Ala Gly
 50 55 60

Leu Asn Pro Arg Ile His Gly Ala Arg Gly Ser Pro Met Gly His Gly
 65 70 75 80

Lys Arg Gln Met Arg Val Gln Arg Gly Pro Ser His Pro Pro Pro Gly
 85 90 95

Arg Leu Gly Ser Lys Ala His Arg Arg Ser Arg Leu Trp Pro Pro Pro
 100 105 110

Val Gln Gln Asn Ala Gly Ser Arg Val Gly Pro Met Arg Tyr Gly Thr
 115 120 125

Pro Gly Ala Ile Gly Ser Leu Ala Leu Cys Ser Gly Gly Gly Asp Pro
 130 135 140

Ala Leu Lys Phe Pro Ile Thr Ser Met Asp Lys His Gly Lys Ile Met
 145 150 155 160

Ser Trp Lys Asn Ser Ile Ala Leu Gln Ile Gln Thr Arg His Phe Ala
 165 170 175

His Glu Thr Arg Val Pro Glu Ile Ser Arg Ser Lys Ser Arg Ile Arg
 180 185 190

Asp Arg Gln Thr Tyr Gly Met Tyr His Phe Gly Asn Phe Gly Glu Glu
 195 200 205

Arg Ile Lys Ala Glu Met Arg Ile Gln Lys Ala Cys His Leu Lys Ile
 210 215 220

Lys Lys Ser Ser Leu Asp Ala Asn Gly Lys Val Asp Asp Gly Glu Asp
 225 230 235 240

Asp Asp Gly Glu Asp Asp Asp Gly Glu Asp Asp Asp Gly Asp Asp Asp
 245 250 255

Gly Glu Asp Asp Asp Gly Glu Asp Asp Asp Gly Glu Asp Asp Asp Gly
 260 265 270

Glu Asp Asp Gly Glu Asp Asp Asp Gly Asp Asp Asp Gly Glu Asp Asp
 275 280 285

Asp Gly Asp Asp Asp Gly Asp Asp Asp Gly Glu Asp Asp Asp Gly Glu
 290 295 300

Asp Asp Asp Gly Asp Ser Glu Asp Asp Gly Glu Asp Gly Asp Asp Asp
 305 310 315 320

342-10PCT.txt

tggtgaggtg	caccaaattg	tctaccctct	tctaagaaca	tcaagttttt	cactttattc	660
ttactttttca	cctttaatta	tatttatggt	tgctttggat	gtagaatttt	atacactcaa	720
gaaaatgttt	tggcaggtct	tgtaactgg	attaattagc	ttttctacag	caagcatcat	780
aattggatat	gtcgttataa	aattcaataa	agattcatgg	gatttgcaat	cttgccact	840
ctttagcatc	acccttggca	ttatagatcc	tcttcgttct	gtgaattcac	taaaaactat	900
tggcatttct	aaaatataca	ttgatctcat	tagaggagaa	tcattgatca	tttgtagcat	960
cgcacatcaatt	ttttttggaa	attttcgggg	caacagaatc	cacttttcta	tttttagaga	1020
tttacaatgta	ggcattgaac	tcagctatga	cattttggga	agcataatat	ttggatattg	1080
gtgtgcaaaa	atcattcagt	gtatatggc	tgacgttttt	agcaatatgc	tgactaatat	1140
catttctctgc	ttttcaatgg	tgtacatgac	tttctatat	gtggaatttt	taggaatgtc	1200
aggcactctt	gccttagccg	ctgtaggact	gaatttagat	tctttaactt	ttaaaccgaa	1260
gatcgaactt	gtaattacta	agttcttaag	aattttttca	tctgtatatg	aacatttaat	1320
atatgctttc	tttggcattg	tgattggatg	tggagaactc	agccactatg	aatttcacac	1380
tatacctttc	atattcattt	tatttacaac	agtgaatttg	gtaaggttgc	ttactatttt	1440
gtagtgagc	cctattttga	tgcattcaaa	ttatgaatat	aattggcgat	ggggagttgt	1500
aatcacgtgg	tctggaatta	aaggagtttt	taatttactc	tgggctcctg	atgtttataa	1560
tctcgctgaa	cgaaaagtgg	aagtaccaca	aatgtttata	ctctatgtac	aagtaatatc	1620
attattgaca	atgggaataa	attcatacgt	gatgactcag	tcagccagga	agttagattt	1680
gtgtgttctt	tccctcccaa	gacaaatgat	cttgcaaaat	gccactcagc	acatacagga	1740
gatagtacag	aacacaataa	ctttatttta	aacagaaaaa	attttgacaa	atgttaactg	1800
gacctagta	gaagataaaa	cgaggatcga	atacattcct	ttttcccacg	tttcacataa	1860
tgatatgaag	acagaatcca	caacagatga	agctttaatg	gaggaagcca	gattgcatgt	1920
agctgcaata	caaatgagta	gctttgaaaa	acagcgtaac	aatggaattc	ttgaaataga	1980
ggcagcccgg	atattaattg	gtgcagcaaa	atgctattac	tccatccaag	gaaaattcat	2040
gagtattttat	gatgttttcaa	cttatatgag	aactagaagt	tggcttataa	agtttaaaaa	2100
tgttttaact	ttcttggaa	attgtataga	aaagatacat	tttattccac	ctgagagtaa	2160
tacatttctg	acttttatat	ttcacatagt	attttctgaa	gaatttgaat	atacaggaca	2220
gattataaat	ttgatataata	tttatcctat	gataatacat	ctgtggccaa	tggcaagagg	2280
tttaaatgta	tcagcactga	tatcaataaa	ctactatttt	atgtttttat	atgtattaga	2340
atcaacattg	aagataataa	ttttgaaaag	gaaatatttt	caacaatgtt	ggaatacttt	2400
ggaatttttt	atcctgggtta	ttggaatcat	tgatatcttt	tgtgtatact	ttgtgaaatt	2460
gagaccagac	aacttggctc	ttatacagct	tacagtaata	atgggatatt	taagaataat	2520
taggtttctt	cctctcttca	agataatagt	accaatactg	ataagaattg	cagatgtgca	2580
gatcaaaaag	cgcctcagct	tgatgtatag	tattacaaaa	ggctatatca	aaagtcaaga	2640

342-10PCT.txt

```

agatgccaaa cttctaataa aacaaatagc tgtctgtgaa tcaatatatc agaaactatg 2700
tgaaattttg gaaaccaaca aacaggatgc tgtcaaagaa ttagtactca tggagcatga 2760
gggtcgtgat gttgtcattg ctttgaagac taaacaggca atccggaatg tgattgctaa 2820
agctctaaaa aatctcacct tcctttgttc aagaggcatt attgataagc atgaagtcac 2880
tgagataaat aagggtacttc ttaaaaaatt aaaagcacta aataactttc caaaggcaat 2940
cccaccccca actcctgaca tataccttca caacatcatt tggctggaag gtaaagatgt 3000
tctcattgac ttcttcaagg aaagagccaa acttgcctgt ttgactctg gagataccat 3060
ttgtaaagga ggtgaaatgc cacaaggaat ctacttaatt atttcaggaa tggcaatttt 3120
gcatagttta tctcctacct ttggaataga gagtaatcaa aggtgtgata gaggggtccag 3180
agacatgttt acagagttct gtactactgg ggacataatt ggagagctaa gctgtctgct 3240
taagcgtgaa attgaatata ccgtcatctg tgaaactagt ttacaggcct gctttatctc 3300
cctggaggat ttatatgaag gctttgatgc cttctggcca tctctggaat ataaaatatg 3360
gctaaagctt gctctcagta ctgcctatca gtattttgaa tcaagtctta ttgatgagga 3420
cttaagggtt cagaactgtg tgatgttcaa tcaagcatat gtggaaactt tatcaagcta 3480
tagtgacatg attattgata atatgacat gaaatttggt atcatttgtg atggcagtg 3540
aattgatact aagacagagg aaccatattt tgcaccttgc attataccta caacctgtga 3600
gcaggttcag ggaacttctg atttaagcaa gctgtctgata atccaagcat ctgagcttac 3660
ccaaagaaat agtaacacca atgtcatggc ctcatgcaac acgggtcttg aacaaccagg 3720
aaagaatata aatggaagac aaaagatgag ttgaaaactg gataccattt tagaaaaggg 3780
tattaatgat acaaatatga tgtgtggagt cagggttaaag accaaactac tttcctcgct 3840
caaatactaa aggattatct gcaaggagtt tacttagaag ctactgaaac aggttactgc 3900
tgcatttagt ttataagcaa tggatggact tctgtaaaac ttcttaattt taagtagttg 3960
cattatattt gggatgttaa aaaagtcttc aggataatat aaaatacact gaaacatatg 4020
tcctaccaa tgaaaccctg tttccagcta agagcaaatt ttaacatagt gcattataaa 4080
aagtgttgta taactgatat gttactctct aaagcataga acctgtaatt ttcatttgtg 4140
aaattgttat aattagtgcc tccctaatat tttcccagat atagctattc tccccttccc 4200
agtttggtta atattgaaaa acagaattat attccacaat cttagtaact ttcagtaagt 4260
aagtaacttt tgctttcagt gaaatttagg agaaattaat attctcatat tgcatagtac 4320
tgtttgatgt cacctttcat tttattttta aaaatcaaat aaagttgagt tttatggttg 4380
tcta

```

<210> 150
 <211> 1124
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 150

109/223

342-10PCT.txt

Met Ser Ser Tyr Phe Trp Ala Gln Asn Glu Ser Asn Arg Pro Asp Leu
 1 5 10 15
 Leu Cys Gly Gln Pro Ala Asp Tyr Leu Val Glu Glu Lys His Phe Thr
 20 25 30
 Thr Leu Val Cys Phe Ile Val Val Leu Gly Gly Leu Leu Lys Met Cys
 35 40 45
 Leu Lys Asn Cys Glu Val Ile Val Leu Thr Ile Leu Ser Leu Ser Gly
 50 55 60
 Phe Val Ile Gly His Met Ala Tyr Asn Ser Val Glu Val His Gln Ile
 65 70 75 80
 Val Tyr Pro Leu Leu Arg Thr Ser Ser Phe Ser Leu Tyr Ser Tyr Phe
 85 90 95
 Ser Pro Leu Ile Ile Phe Met Val Ala Leu Asp Val Glu Phe Tyr Thr
 100 105 110
 Leu Lys Lys Met Phe Trp Gln Val Leu Leu Thr Gly Leu Ile Ser Phe
 115 120 125
 Ser Thr Ala Ser Ile Ile Ile Gly Tyr Val Val Ile Lys Phe Asn Lys
 130 135 140
 Asp Ser Trp Asp Leu Gln Ser Cys Leu Leu Phe Ser Ile Thr Leu Gly
 145 150 155 160
 Ile Ile Asp Pro Leu Arg Ser Val Asn Ser Leu Lys Thr Ile Gly Ile
 165 170 175
 Ser Lys Ile Tyr Ile Asp Leu Ile Arg Gly Glu Ser Leu Ile Ile Cys
 180 185 190
 Ser Ile Ala Ser Ile Phe Phe Gly Asn Phe Arg Gly Asn Arg Ile His
 195 200 205
 Phe Ser Ile Phe Arg Asp Leu His Val Gly Ile Glu Leu Ser Tyr Asp
 210 215 220
 Ile Leu Gly Ser Ile Ile Phe Gly Tyr Trp Cys Ala Lys Ile Ile Gln
 225 230 235 240
 Cys Ile Leu Ala Asp Val Phe Ser Asn Met Leu Thr Asn Ile Ile Leu
 245 250 255
 Cys Phe Ser Met Val Tyr Met Thr Phe Tyr Ile Val Glu Phe Leu Gly
 260 265 270

342-10PCT.txt

Met Ser Gly Thr Leu Ala Leu Ala Ala Val Gly Leu Asn Leu Asp Ser
 275 280 285
 Leu Thr Phe Lys Pro Lys Ile Glu Leu Val Ile Thr Lys Phe Leu Arg
 290 295 300
 Ile Phe Ser Ser Val Tyr Glu His Leu Ile Tyr Ala Phe Phe Gly Ile
 305 310 315 320
 Val Ile Gly Cys Gly Glu Leu Ser His Tyr Glu Phe His Thr Ile Pro
 325 330 335
 Phe Ile Phe Ile Leu Phe Thr Thr Val Asn Leu Val Arg Leu Leu Thr
 340 345 350
 Ile Leu Leu Val Ser Pro Ile Leu Met His Ser Asn Tyr Glu Tyr Asn
 355 360 365
 Trp Arg Trp Gly Val Val Ile Thr Trp Ser Gly Ile Lys Gly Val Phe
 370 375 380
 Asn Leu Leu Trp Ala Pro Asp Val Tyr Asn Leu Ala Glu Arg Lys Val
 385 390 395 400
 Glu Val Pro Gln Met Phe Ile Leu Tyr Val Gln Val Ile Ser Leu Leu
 405 410 415
 Thr Met Gly Ile Asn Ser Tyr Val Met Thr Gln Ser Ala Arg Lys Leu
 420 425 430
 Asp Leu Cys Val Leu Ser Leu Pro Arg Gln Met Ile Leu Gln Asn Ala
 435 440 445
 Thr Gln His Ile Gln Glu Ile Val Gln Asn Thr Ile Thr Leu Phe Lys
 450 455 460
 Thr Glu Lys Ile Leu Thr Asn Val Asn Trp Thr Leu Val Glu Asp Lys
 465 470 475 480
 Thr Arg Ile Glu Tyr Ile Pro Phe Ser His Val Ser His Asn Asp Met
 485 490 495
 Lys Thr Glu Ser Thr Thr Asp Glu Ala Leu Met Glu Glu Ala Arg Leu
 500 505 510
 His Val Ala Ala Ile Gln Met Ser Ser Phe Glu Lys Gln Arg Asn Asn
 515 520 525
 Gly Ile Leu Glu Ile Glu Ala Ala Arg Ile Leu Ile Gly Ala Ala Lys
 530 535 540

342-10PCT.txt

Cys Tyr Tyr Ser Ile Gln Gly Lys Phe Met Ser Ile Tyr Asp Val Ser
 545 550 555 560
 Thr Tyr Met Arg Thr Arg Ser Trp Leu Ile Lys Phe Lys Asn Val Leu
 565 570 575
 Thr Phe Leu Glu Tyr Cys Ile Glu Lys Ile His Phe Ile Pro Pro Glu
 580 585 590
 Ser Asn Thr Phe Leu Thr Phe Ile Phe His Ile Val Phe Ser Glu Glu
 595 600 605
 Phe Glu Tyr Thr Gly Gln Ile Ile Asn Leu Ile Tyr Ile Tyr Pro Met
 610 615 620
 Ile Ile His Leu Trp Pro Met Ala Arg Gly Leu Asn Val Ser Ala Leu
 625 630 635 640
 Ile Ser Ile Asn Tyr Tyr Phe Met Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Thr
 645 650 655
 Leu Lys Ile Ile Ile Leu Lys Arg Lys Tyr Phe Gln Gln Cys Trp Asn
 660 665 670
 Thr Leu Glu Phe Phe Ile Leu Val Ile Gly Ile Ile Asp Ile Phe Cys
 675 680 685
 Val Tyr Phe Val Lys Leu Arg Pro Asp Asn Leu Ala Leu Ile Gln Leu
 690 695 700
 Thr Val Ile Met Gly Tyr Leu Arg Ile Ile Arg Phe Leu Pro Leu Phe
 705 710 715 720
 Lys Ile Ile Val Pro Ile Leu Ile Arg Ile Ala Asp Val Gln Ile Lys
 725 730 735
 Lys Arg Leu Ser Leu Met Tyr Ser Ile Thr Lys Gly Tyr Ile Lys Ser
 740 745 750
 Gln Glu Asp Ala Lys Leu Leu Ile Lys Gln Ile Ala Val Cys Glu Ser
 755 760 765
 Ile Tyr Gln Lys Leu Cys Glu Ile Leu Glu Thr Asn Lys Gln Asp Ala
 770 775 780
 Val Lys Glu Leu Val Leu Met Glu His Glu Gly Arg Asp Val Val Ile
 785 790 795 800
 Ala Leu Lys Thr Lys Gln Ala Ile Arg Asn Val Ile Ala Lys Ala Leu
 805 810 815

342-10PCT.txt

Lys Asn Leu Thr Phe Leu Cys Ser Arg Gly Ile Ile Asp Lys His Glu
 820 825 830

Val Ile Glu Ile Asn Lys Val Leu Leu Lys Lys Leu Lys Ala Leu Asn
 835 840 845

Asn Phe Pro Lys Ala Ile Pro Pro Pro Thr Pro Asp Ile Tyr Leu His
 850 855 860

Asn Ile Ile Trp Leu Glu Gly Lys Asp Val Leu Ile Asp Phe Phe Lys
 865 870 875 880

Glu Arg Ala Lys Leu Ala Cys Phe Asp Ser Gly Asp Thr Ile Cys Lys
 885 890 895

Gly Gly Glu Met Pro Gln Gly Ile Tyr Leu Ile Ile Ser Gly Met Ala
 900 905 910

Ile Leu His Ser Leu Ser Pro Thr Phe Gly Ile Glu Ser Asn Gln Arg
 915 920 925

Cys Asp Arg Gly Ser Arg Asp Met Phe Thr Glu Phe Cys Thr Thr Gly
 930 935 940

Asp Ile Ile Gly Glu Leu Ser Cys Leu Leu Lys Arg Glu Ile Glu Tyr
 945 950 955 960

Thr Val Ile Cys Glu Thr Ser Leu Gln Ala Cys Phe Ile Ser Leu Glu
 965 970 975

Asp Leu Tyr Glu Gly Phe Asp Ala Phe Trp Pro Ser Leu Glu Tyr Lys
 980 985 990

Ile Trp Leu Lys Leu Ala Leu Ser Thr Ala Tyr Gln Tyr Phe Glu Ser
 995 1000 1005

Ser Leu Ile Asp Glu Asp Leu Arg Phe Gln Asn Cys Val Met Phe
 1010 1015 1020

Asn Gln Ala Tyr Val Glu Thr Leu Ser Ser Tyr Ser Asp Met Ile
 1025 1030 1035

Ile Asp Asn Met Thr Met Lys Phe Val Ile Ile Val Tyr Gly Ser
 1040 1045 1050

Val Ile Asp Thr Lys Thr Glu Glu Pro Tyr Phe Ala Pro Cys Ile
 1055 1060 1065

Ile Pro Thr Thr Cys Glu Gln Val Gln Gly Thr Ser Asp Leu Ser
 1070 1075 1080

342-10PCT.txt

Lys Leu Leu Ile Ile Gln Ala Ser Glu Leu Thr Gln Arg Asn Ser
 1085 1090 1095

Asn Thr Asn Val Met Ala Ser Val Asn Thr Val Phe Glu Gln Pro
 1100 1105 1110

Gly Lys Asn Ile Asn Gly Arg Gln Lys Met Ser
 1115 1120

<210> 151
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 151
 ctacaacctg tgagcaggtt c 21

<210> 152
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 152
 cctgtttcag tggcttctaa g 21

<210> 153
 <211> 1189
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 153
 ctatgccttc tgaccccgtc ttggacttca actgggagaa tgtggagcca tttgaacagg 60
 ctctcttctt ggagcatatt ttcttctgtc acttgtagaa aagctgtatt ggattgtgag 120
 gcaatgaaaa caaatgaatt cccttctcca tgtttggact caaagactaa ggtgggttatg 180
 aagggtcaaa atgtatctat gttttgttcc cataagaaca aatcactgca gatcacctat 240
 tcattgtttc gacgtaagac acacctggga acccaggatg gaaaagggtga acctgcgatt 300
 tttaacctaa gcatcacaga agcccatgaa tcaggcccct acaaagcaa agcccaagtt 360
 accagctgtt caaaatacag tcgtgacttc agcttcacga ttgtcgaccc ggtgacttcc 420
 ccagtgtgta acattatggt cattcaaaca gaaacagacc gacatataac attacattgc 480
 ctctcagtca atggctcgct gcccatcaat tacactttct ttgaaaacca tgttgccata 540
 tcaccagcta tttccaagta tgacagggag cctgctgaat ttaacttaac caagaagaat 600
 cctggagaag aggaagagta taggtgtgaa gctaaaaaca gattgcctaa ctatgcaaca 660
 tacagtcacc ctgtcaccat gccctcaaca ggcggagaca gctgtccttt ctgtctgaag 720
 ctactacttc cagggttatt actgttgctg gtggtgataa tcctaattct ggctttttgg 780

342-10PCT.txt

gtactgccca aatacaaaac aagaaaagct atgagaaata atgtgccag ggaccgtgga 840
gacacagcca tggaagttgg aatctatgca aatattcctg aaaaacaagc aaaggaggaa 900
tctgtgccag aagtgggatac caggccgtgt gtttccacag cccaagatga ggccaaacac 960
tcccaggagc tacagtatgc cccccccgtg ttccaggagg tggcaccaag agagcaagaa 1020
gcctgtgatt cttataaatc tggatatgtc tattctgaat cctgacctca gatgatctgc 1080
ctgcctcggc ctcccaaagt gctggaacta caagcctgag ccaccgtgcc cggccctgaa 1140
tcgctttagt aaataaaggg tctccaagaa taaattcatc cgaacatgc 1189

<210> 154
<211> 341
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 154

Met Trp Ser His Leu Asn Arg Leu Leu Phe Trp Ser Ile Phe Ser Ser
1 5 10 15

Val Thr Cys Arg Lys Ala Val Leu Asp Cys Glu Ala Met Lys Thr Asn
20 25 30

Glu Phe Pro Ser Pro Cys Leu Asp Ser Lys Thr Lys Val Val Met Lys
35 40 45

Gly Gln Asn Val Ser Met Phe Cys Ser His Lys Asn Lys Ser Leu Gln
50 55 60

Ile Thr Tyr Ser Leu Phe Arg Arg Lys Thr His Leu Gly Thr Gln Asp
65 70 75 80

Gly Lys Gly Glu Pro Ala Ile Phe Asn Leu Ser Ile Thr Glu Ala His
85 90 95

Glu Ser Gly Pro Tyr Lys Cys Lys Ala Gln Val Thr Ser Cys Ser Lys
100 105 110

Tyr Ser Arg Asp Phe Ser Phe Thr Ile Val Asp Pro Val Thr Ser Pro
115 120 125

Val Leu Asn Ile Met Val Ile Gln Thr Glu Thr Asp Arg His Ile Thr
130 135 140

Leu His Cys Leu Ser Val Asn Gly Ser Leu Pro Ile Asn Tyr Thr Phe
145 150 155 160

Phe Glu Asn His Val Ala Ile Ser Pro Ala Ile Ser Lys Tyr Asp Arg
165 170 175

Glu Pro Ala Glu Phe Asn Leu Thr Lys Lys Asn Pro Gly Glu Glu Glu
180 185 190

115/223

342-10PCT.txt

Glu Tyr Arg Cys Glu Ala Lys Asn Arg Leu Pro Asn Tyr Ala Thr Tyr
 195 200 205

Ser His Pro Val Thr Met Pro Ser Thr Gly Gly Asp Ser Cys Pro Phe
 210 215 220

Cys Leu Lys Leu Leu Leu Pro Gly Leu Leu Leu Leu Val Val Ile
 225 230 235 240

Ile Leu Ile Leu Ala Phe Trp Val Leu Pro Lys Tyr Lys Thr Arg Lys
 245 250 255

Ala Met Arg Asn Asn Val Pro Arg Asp Arg Gly Asp Thr Ala Met Glu
 260 265 270

Val Gly Ile Tyr Ala Asn Ile Leu Glu Lys Gln Ala Lys Glu Glu Ser
 275 280 285

Val Pro Glu Val Gly Ser Arg Pro Cys Val Ser Thr Ala Gln Asp Glu
 290 295 300

Ala Lys His Ser Gln Glu Leu Gln Tyr Ala Thr Pro Val Phe Gln Glu
 305 310 315 320

Val Ala Pro Arg Glu Gln Glu Ala Cys Asp Ser Tyr Lys Ser Gly Tyr
 325 330 335

Val Tyr Ser Glu Ser
 340

<210> 155
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 155
 gaggaatctg tgccagaagt g

21

<210> 156
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 156
 acagagtgag actccatcct g

21

<210> 157
 <211> 2713

<212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 157
 gggcttggct ggggtgctca gccaatttt ccgtgtaggg agcgggcggc ggcgggggag 60
 gcagaggcgg aggcggagtc aagagcgcac cgccgcgccc gccgtgccgg gcctgagctg 120
 gagccgggcg tgagtcgcag caggagccgc agccggagtc acagccgcag ccagagccgc 180
 agccaaagcc tcagagagca ggagttggag cgcaggccct gctggatccg cgcctagctc 240
 gccgccaggc accggccgga ggacgggccc tggtgtcagc tactgcccg ggcgctgtgg 300
 gaggcagcga gcccgcgacc ccccgggccg ggaccgccca ggcgcggagc ccagatcgcc 360
 cccctgccag gcctggtcac ggccagagca cgcaggagtt ccagggtct ggatctgcgc 420
 gcaccctaata gacctgggga ctgaagagaa aaaaggaacg aggatttcat ctaaaagcat 480
 aacgtgggca ctaggcgagg aggaaagtgg agaccacctg gcacggggca gaggtgcctg 540
 gagcccacgc ttgagcatcg gagaccctgg catcctagca gccgcgacct tggctctgcc 600
 ctgtctgagc tggaaacaca gcttagcttc tagacatcgc tggcacaggc ctggcacaag 660
 taagcagtgt cctcacctgt ctgaaacggg acacggggtc ggaggaacca ggatctagcc 720
 tggccccaag cggaactctc tggtggccca gaggtcgtca ctggggagcc cgctcctgc 780
 cctagcctca ctggtgcgga tgtgccgctg ccgcccggag caccatgatg gcaggatgac 840
 ctgagccgaa gtaggagcag cagctggtgg tgctcaggcg gctgggcccc ccgagtggcc 900
 ccctggcagc cctcaggccc tccggcagcc tggccgggccc cgagtggcca tggcagcact 960
 ggtgtggctg ctggcgggag ccagcatgtc aagcctcaac aagtggatct tcacagtga 1020
 cggctttggg cggccctgc tgctgtcggc cctgcacatg ctggtggcag ccctggcatg 1080
 ccaccggggg gcacggcgcc ccatgccagg cggcactcgc tgccgagtcc tactgctcag 1140
 tctcaccttt ggcacgtcca tggcctgcgg caacgtgggc ctaagggctg tgccctgga 1200
 cctggcacia ctggttacta ccaccacacc tctgttcacc ctggccctgt cggcgctgct 1260
 gctgggcccgc cgccaccacc cacttcagtt ggccgcatg ggtccgctct gcctgggggc 1320
 cgctgcagc ctggctggag agttccggac accccctacc ggctgtggct tcctgctcgc 1380
 agccacctgc ctccgcggac tcaagtcggt tcagcaaagt gccctgctgc aggaggagag 1440
 gctggacgcg gtgacctgc ttacgccac ctgctgccc agcttctgcc tgctggcggg 1500
 tgcagccctg gtgctggagg ctggcgttgc cccaccgccc actgctggcg actctgcct 1560
 ctgggcctgc atcctgctca gctgcctcct gtctgttctc tataacctgg ccagcttctc 1620
 cctgctggcc ctacactctg ccctcaccgt ccacgtcctg ggcaacctca ccgtgggtggg 1680
 caacctcatc ctgtcccgcc tgttgtttgg cagccgctc agtgccctca gctacgtggg 1740
 catcgcactc actctttcag gaatgttctt ttaccacaac tgcgagttcg tggcctcctg 1800
 ggctgcccgt cgggggctgt ggcggaggga ccagcccagc aagggtcttt gagacctggg 1860
 ggatctcagg agccacctgg gatggccctg gcctgaatcc agcctccgct gtggccatag 1920

342-10PCT.txt

```

aaggaatgga gaacagggct gggcatggtg gctcacgcct ataatcccag cacttccaga 1980
gtccgaggtg ggtggatcac ctgaggccag gagttcgaga ccagcctggc taacatggca 2040
aaacctcatc tctactaaaa atagaaaaat tagctgggca tggtaggcgcg tgcctatagt 2100
cccagctaca tgggaggcta aggtgggagg atcacttgag ccctggagat cgaggctgca 2160
gtaagccaag atcgcattgct actgcactcc agcctgggag acagagcgag acgctgtctc 2220
aattaaaaaa aaaaaaaagt ggagaactgg cagtgcctc tactgggggc catggcaggg 2280
agggggagcct tctggaaggg ctgccttgga gattggaatg gggactccca gggagacctg 2340
cggttccatcc ctgcctgcct caccctgcc acagactctg cacaccactg gatggtgggt 2400
ccaagcctgg cacagtccct gtgcttgta gagtcattat tatgattaat atcaattacg 2460
atgccaaaaa ttgctgggca aactttgaag acctcaactt gttacaatga cgatgatgat 2520
gattcttggc ggttacacaa tccttcctcc tgggggggag gcagctagga ggccagcag 2580
gggggcttct atgctgctgg gctcccctag ggagttggg tagtctgtgc caactccagg 2640
cagctgctgt ggcctcacc ctgggcccc caattttggg tcatccatcc tcaaatacac 2700
tatttttgct tgt 2713

```

<210> 158
 <211> 350
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 158

Met Cys Arg Cys Pro Pro Glu His His Asp Gly Arg Met Thr Ser Ala
 1 5 10 15

Glu Val Gly Ala Ala Ala Gly Gly Ala Gln Ala Ala Gly Pro Pro Glu
 20 25 30

Trp Pro Pro Gly Ser Pro Gln Ala Leu Arg Gln Pro Gly Arg Ala Arg
 35 40 45

Val Ala Met Ala Ala Leu Val Trp Leu Leu Ala Gly Ala Ser Met Ser
 50 55 60

Ser Leu Asn Lys Trp Ile Phe Thr Val His Gly Phe Gly Arg Pro Leu
 65 70 75 80

Leu Leu Ser Ala Leu His Met Leu Val Ala Ala Leu Ala Cys His Arg
 85 90 95

Gly Ala Arg Arg Pro Met Pro Gly Gly Thr Arg Cys Arg Val Leu Leu
 100 105 110

Leu Ser Leu Thr Phe Gly Thr Ser Met Ala Cys Gly Asn Val Gly Leu
 115 120 125

118/223

342-10PCT.txt

Arg Ala Val Pro Leu Asp Leu Ala Gln Leu Val Thr Thr Thr Thr Pro
 130 135 140
 Leu Phe Thr Leu Ala Leu Ser Ala Leu Leu Leu Gly Arg Arg His His
 145 150 155 160
 Pro Leu Gln Leu Ala Ala Met Gly Pro Leu Cys Leu Gly Ala Ala Cys
 165 170 175
 Ser Leu Ala Gly Glu Phe Arg Thr Pro Pro Thr Gly Cys Gly Phe Leu
 180 185 190
 Leu Ala Ala Thr Cys Leu Arg Gly Leu Lys Ser Val Gln Gln Ser Ala
 195 200 205
 Leu Leu Gln Glu Glu Arg Leu Asp Ala Val Thr Leu Leu Tyr Ala Thr
 210 215 220
 Ser Leu Pro Ser Phe Cys Leu Leu Ala Gly Ala Ala Leu Val Leu Glu
 225 230 235 240
 Ala Gly Val Ala Pro Pro Pro Thr Ala Gly Asp Ser Arg Leu Trp Ala
 245 250 255
 Cys Ile Leu Leu Ser Cys Leu Leu Ser Val Leu Tyr Asn Leu Ala Ser
 260 265 270
 Phe Ser Leu Leu Ala Leu Thr Ser Ala Leu Thr Val His Val Leu Gly
 275 280 285
 Asn Leu Thr Val Val Gly Asn Leu Ile Leu Ser Arg Leu Leu Phe Gly
 290 295 300
 Ser Arg Leu Ser Ala Leu Ser Tyr Val Gly Ile Ala Leu Thr Leu Ser
 305 310 315 320
 Gly Met Phe Leu Tyr His Asn Cys Glu Phe Val Ala Ser Trp Ala Ala
 325 330 335
 Arg Arg Gly Leu Trp Arg Arg Asp Gln Pro Ser Lys Gly Leu
 340 345 350

<210> 159
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 159
 caagtcggtt cagcaaagtg c

119/223
342-10PCT.txt

<210> 160
<211> 21
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 160
cctgaaagag tgagtgcgat g 21

<210> 161
<211> 963
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 161
gactacacaa ggactgaacc agaaggaaga ggacagagca aagccatgaa catcatccta 60
gaaatccttc tgcttctgat caccatcatc tactcctact tggagtcggt ggtgaagttt 120
ttcattcctc agaggagaaa atctgtggct ggggagattg ttctcattac tggagctggg 180
catggaatag gcaggcagac tacttatgaa ttgcaaaac gacagagcat attggttctg 240
tgggatatta ataagcgcgg tgtggaggaa actgcagctg agtgccgaaa actaggcgtc 300
actgcgcatg cgtatgtggt agactgcagc aacagagaag agatctatcg ctctctaaat 360
caggtgaaga aagaagtggg tgatgtaaca atcgtggtga ataatgctgg gacagtatat 420
ccagccgatc ttctcagcac caaggatgaa gagattacca agacatttga ggtcaacatc 480
ctaggacatt tttggatcac aaaagcactt cttccatcga tgatggagag aaatcatggc 540
cacatcgta cagtggcttc agtgtgcggc cacgaaggga ttccttacct catcccatat 600
tgttccagca aatttgccgc tgttggcttt cacagaggtc tgacatcaga acttcaggcc 660
ttgggaaaaa ctggtatcaa aacctcatgt ctctgcccag tttttgtgaa tactgggttc 720
accaaaaatc caagcacaag attatggcct gtattggaga cagatgaagt cgtaagaagt 780
ctgatagatg gaatacttac caataagaaa atgatttttg ttccatcgta tatcaatatc 840
tttctgagac tacagaatcc tgataatatt aaaaacattg gtttggcact agcagcagtc 900
aaacgaacaa gattaattac ctgtcttcct gtttctcaag aatatttacg tagtttttca 960
tag 963

<210> 162
<211> 305
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 162
Met Asn Ile Ile Leu Glu Ile Leu Leu Leu Ile Thr Ile Ile Tyr
1 5 10 15

Ser Tyr Leu Glu Ser Leu Val Lys Phe Phe Ile Pro Gln Arg Arg Lys
20 25 30

342-10PCT.txt

Ser Val Ala Gly Glu Ile Val Leu Ile Thr Gly Ala Gly His Gly Ile
 35 40 45
 Gly Arg Gln Thr Thr Tyr Glu Phe Ala Lys Arg Gln Ser Ile Leu Val
 50 55 60
 Leu Trp Asp Ile Asn Lys Arg Gly Val Glu Glu Thr Ala Ala Glu Cys
 65 70 75 80
 Arg Lys Leu Gly Val Thr Ala His Ala Tyr Val Val Asp Cys Ser Asn
 85 90 95
 Arg Glu Glu Ile Tyr Arg Ser Leu Asn Gln Val Lys Lys Glu Val Gly
 100 105 110
 Asp Val Thr Ile Val Val Asn Asn Ala Gly Thr Val Tyr Pro Ala Asp
 115 120 125
 Leu Leu Ser Thr Lys Asp Glu Glu Ile Thr Lys Thr Phe Glu Val Asn
 130 135 140
 Ile Leu Gly His Phe Trp Ile Thr Lys Ala Leu Leu Pro Ser Met Met
 145 150 155 160
 Glu Arg Asn His Gly His Ile Val Thr Val Ala Ser Val Cys Gly His
 165 170 175
 Glu Gly Ile Pro Tyr Leu Ile Pro Tyr Cys Ser Ser Lys Phe Ala Ala
 180 185 190
 Val Gly Phe His Arg Gly Leu Thr Ser Glu Leu Gln Ala Leu Gly Lys
 195 200 205
 Thr Gly Ile Lys Thr Ser Cys Leu Cys Pro Val Phe Val Asn Thr Gly
 210 215 220
 Phe Thr Lys Asn Pro Ser Thr Arg Leu Trp Pro Val Leu Glu Thr Asp
 225 230 235 240
 Glu Val Val Arg Ser Leu Ile Asp Gly Ile Leu Thr Asn Lys Lys Met
 245 250 255
 Ile Phe Val Pro Ser Tyr Ile Asn Ile Phe Leu Arg Leu Gln Asn Pro
 260 265 270
 Asp Asn Ile Lys Asn Ile Gly Leu Ala Leu Ala Ala Val Lys Arg Thr
 275 280 285
 Arg Leu Ile Thr Cys Leu Pro Val Ser Gln Glu Tyr Leu Arg Ser Phe
 290 295 300

121/223
342-10PCT.txt

Ser
305

<210> 163
<211> 21
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 163
ggctctgacat cagaacttca g 21

<210> 164
<211> 21
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 164
tgcatacatc tctggctgga g 21

<210> 165
<211> 6014
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 165
caccgcgaag gagcgggtgtg agcgggtccaa ggagccccgc aggtttgcct cggagatgaa 60
gcagtgtgtc cggctgacgg tccatcccaa caatatctcc gtctctcagt acaacgtgct 120
gctggtcctg gagacgtaca atgtcccga gctgtcagct ggcgtcaact gcacctttga 180
ggacctgtca gagatggatg ggctggctcg gggcaatcag atccagtgtc actcccctgc 240
agccaaggag gtgccccga tcatcacaga gaatggggac caccatgtcg tacagcttca 300
gctcaaatca aaggagaccg gcatgacctt cgccagcacc agctttgtct tctacaattg 360
cagcgtccac aattcgtgcc tgtcctgcgt ggagagtcca taccgctgcc actggtgtaa 420
ataccggcat gtctgcaccc atgacccaa gacctgtctc ttccaggaag gccgagttaa 480
gctgcccag gactgcccc agctgctgcg agtggacaag atcctggtgc ccgtggaggt 540
gatcaagcct atcacgtga aggccaaaga cctccccag cccagctctg ggcagcgtgg 600
ctacgaatgc atcctcaaca ttcagggcag cgagcagcga gtgcccgcc tgcgcttcaa 660
cagctccagc gtacagtgcc agaacacctc ttattcctat gaagggatgg agatcaacaa 720
cctgcccgtg gagttgacag tcgtgtggaa tgggcacttc aacattgaca acccagctca 780
gaataaagtt cacctctaca agtgtggagc catgcgtgag agctgcgggc tgtgcctcaa 840
ggctgacca gacttcgcat gtggctggtg ccagggccca ggccagtga ccctgcgcca 900
gcactgccct gccagaggaga gccagtggct ggagctgtct ggtgccaaaa gcaagtgcac 960
aaacccccgc atcacagaga taatcccgtt gacaggcccc cgggaagggg gcaccaaggt 1020

342-10PCT.txt

cactatccga	ggggagaacc	tgggcctgga	atttcgcgac	atcgctccc	atgtcaaggt	1080
tgctggcgtg	gagtgcagcc	ctttagtggg	tggttacatc	cctgcagaac	agatcgtgtg	1140
tgagatgggg	gaggccaagc	ccagccagca	tgcaggcttc	gtggagatct	gcgtggctgt	1200
gtgtcggcct	gaattcatgg	cccggtcctc	acagctctat	tacttcatga	cactgactct	1260
ctcagatctg	aagcccagcc	ggggggccat	gtccggaggg	acccaagtga	ccatcacagg	1320
caccaacctg	aatgccggaa	gcaacgtggt	ggtgatgttt	ggaaagcagc	cctgtctctt	1380
ccacaggcga	tctccatcct	acattgtctg	caacaccaca	tcctcagatg	aggtgctaga	1440
gatgaaggtg	tcggtgcagg	tggacagggc	caagatccac	caggacctgg	tctttcagta	1500
tgtggaagac	cccaccatcg	tgcggattga	gccagaatgg	agcattgtca	gtggaaacac	1560
acccatcgcc	gtatggggga	cccacctgga	cctcatacag	aacccccaga	tccgtgccaa	1620
gcatggaggg	aaggagcaca	tcaatatctg	tgaggttctg	aacgctactg	agatgacctg	1680
tcaggcgccc	gccctcgctc	tgggtcctga	ccaccagtca	gacctgaccg	agaggcccgga	1740
ggagtttgcc	ttcatcctgg	acaacgtcca	gtccctgctc	atcctcaaca	agaccaactt	1800
cacctactat	cccaaccg	tgtttgaggc	ctttggtccc	tcaggaatcc	tggagctcaa	1860
gcctggcacg	cccatcatcc	taaagggcaa	gaacctgatc	ccgcctgtgg	ctgggggcaa	1920
cgtgaagctg	aactacactg	tgctgggttg	ggagaagccg	tgcaccgtga	ccgtgtcaga	1980
tgtccagctg	ctctgcgagt	cccccaacct	catcggcagg	cacaaagtga	tggcccgtgt	2040
cgggtggcatg	gagtactccc	cggggatggt	gtacattgcc	ccggacagcc	cgctcagcct	2100
gcccggccatc	gtcagcatcg	cagtggctgg	cggcctcctc	atcattttca	tcgtggccgt	2160
gctcattgcc	tataaacgca	agtcccgcga	aagtgacctc	acgctgaagc	ggctgcagat	2220
gcagatggac	aacctggagt	cccgtgtggc	cctggagtgc	aaggaaggta	ctgagtggcc	2280
ccatgctgga	ggccatgtgt	gtgtgctgtg	gtgcataatg	gtgtgcatgc	acatctgtgt	2340
atgtgtatgc	atatgtttca	tatacaaaca	agcaggctgg	gcagcagtgg	gcagtgtgtg	2400
aggctggcgg	tgtgtgtgtc	tgtgcgaatg	tgtgtgtgtg	catgtgtgtg	tgtgcacatc	2460
tgtatgtata	tatgtttcat	atacaagcaa	gcaggccggg	cagcagtggg	cagtgtgtga	2520
ggctgtatat	gtgtctgtgt	gcgtgcgcac	ctgtgtatgt	gtatatgttt	catgtacaag	2580
caagcaggcc	gggcagcagt	gggcagtgtc	ggaggctctg	tgtgtgcgtg	tgcatgtgtg	2640
tgtatgtatg	tgtatgtgtt	ccattttaca	gcaagcaggc	caggcaactg	tgagcagtgc	2700
tggaggctgt	gtgcgcgtgt	gtgtgtgtat	gtgtatgtgt	ttcattttaca	agcaagcagg	2760
ccaggcagct	gtgagcagtg	ctggaggctg	tgtgtgtgtg	tgtgtgagca	cgcacgtgtg	2820
tgagcacgca	cgtgtatgtg	tatgtgtgtc	atttacaagc	aagcaggcca	ggcagctgtg	2880
agcagtgtgt	gaggccgtgt	gtgtgtgtgt	gtgtgtgtgt	gcgcgcgcgc	ctgtatatgt	2940
gtatgtgttt	cattttacaag	caagcaggcc	aggcagctgt	gggcagtgtc	ggaggctgtg	3000
tgtgtgtgca	cgtgtgtgta	tgcgtatgtg	tttcattttac	aagcaagcag	gccaggcagc	3060

342-10PCT.txt

tgtgggcagt gctggaggct gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtat atatgtgtat	3120
gtgtatgtgt ttcatTTaca agcaagcagc ccaggcagct gtgggcagtg ctggaggctg	3180
tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtatgtg ttTcatTTac aagtgtgtgt gtgtgtgtgt	3240
atgtgtatgt gtatgtgttt catTTacaag caagcaggcc aggCagctgt gggcaatgct	3300
ggaggctgtg catcctacct gcatacctgc aaagcctctc actctatagt ccctatgcct	3360
gtgtcccaga ccacacccat acccaagcag gccccaccct ggcaacacca gagaggccaa	3420
ggTctccttg ccctctcctt gaaggTgtag tgattagaat ctcttttatg tgtggcaggc	3480
acacagcttt gaatgttgga ggcgcttggt gacttaaagg aaagctgcag actgataaaa	3540
agccaactcc ctcttctgc tccctgtggg ccgagcacc caactgggag ggggcagccg	3600
aggggagctc ccaccagga ttgtcacctt caccCacta gagcacctt accccactag	3660
agcagcctcc atacctggaa tcctggttga gtgggttttg cactctactc gaggggaggt	3720
ctgggggtgt cttaacatga cgcatttcag caatctccag ctttcttct ctagcaggaa	3780
ggtaaggctg tagggctgat ctgtgattta gaaggaaggg tgtttcaaag cttgtattaa	3840
aaaaattaca aacaccacca taaagtgaaa tcagctgcac taaatccaag aaggaaattt	3900
aggagtcaga ctcttgtaac ccccaggata tcattttgtg actcatcctg ggaggatctg	3960
agctggttct ttgctgtaga ttgtacatg gagtaaTcc ggccccatac ctggggctct	4020
cacttcacac cgattccac cagggcagcc acggctctt ttgatgggga agtggatcca	4080
ttccatcccc tctctacatc cttcagctgt caacacagca tccgccttgt gggactgtta	4140
attactgcct ttattatat ttacgtgct taatttttt ctccgcaatg tactcttcc	4200
tctaattagg tgtagtgatt agaTctctt ttatgtgtgg caggcacgca gctttgaatg	4260
ttggaggcgc ttggtgactt aaaggaaagc tgcagactga taaaagcca acaccctcct	4320
tctgctcct gtgggccgag caccCaaTt gggagggagc agccgatggg agctcccacc	4380
caggattgtc agctgaggcc ccaggaggaa accttggtt cagactttag gggcgagcta	4440
tgctgtgcac gtaggaagaa ggggtcttac agcaaaggac ttgtcagact agccacagag	4500
gcactttgca gcttgcccag agccagccac tgaacgttta cagggtgca ctggcccaag	4560
ccaaggggtc tccttgaaga cttcacagca agccaggacg tcctctacac aaactcagaa	4620
gacaccagc tgggccctt atgggcctaa gcttctgata tataaacata cccgtgtatt	4680
tacaaacact cccacacagg cccacacacc ctactgaca tacactcatg gactcacaca	4740
tacactcaca tgcacacatg catgcacact cacatacact cactcgtgca ctcacacata	4800
catgcccaca catagtaca tgctcacaca ctcatgctt cacatacata cactcactga	4860
catacactca tgtgctcaca cgctcatgta ctcacattcg tacacacaca ctgacatata	4920
cttacacact cacacttgca catgcataca catgcactca catgcacaca tgcatgcaca	4980
ctcatacact cacgcactca acttgCaggc gtgcacacac atgcccacat actcatgcac	5040
tcacattcac acatgcgtgc acacatagac gcatgcactc acacatgcat acacacagac	5100

342-10PCT.txt

atacacatgc actcacattc gtacttgcac acacaccaac acacatatgc acactcacac 5160
 tgacaagcat acacacacac tcatgcactc acacccacgc aggcactcac attcacacac 5220
 atacacactc attgacatac attcattcac atccatgcac tcacattcac acatgcatac 5280
 acactgacat tcacacttgc acatgcctac acactcactg acatacacac acacatgcag 5340
 tcatacacac tccctgacat gctcacacac tgtcatactc acacactccc tgacatgctc 5400
 acacactgtc acactcacac actcacatac actccctgac atacacactc agacaagtgc 5460
 ccatgcaccc acacctatgc tcatgcacat gttcccacac tctcttataa gcatacacac 5520
 ccatgttcct cactcaggac acacatgaat gttccccagg gcatcatgtg acatcgaga 5580
 ggacagatgg tggaaaagac atgagcaacc taatgggaag aggaaaatgg gaaacaatgc 5640
 attggaagag gaagaaaaaa aataaataac caaagggtttt ggcaagtgc gtaccagggtg 5700
 gagaagcttg acttttctat ccttgatcat tttattccct cccaagaagt cagtcacagg 5760
 acctggaagg ccagaaaggg tacatgtggg agacgggtctg aggaagtacc tcgggtcacta 5820
 caatatTTTT gcacatatata aggggttggg aggaaagaga cacaacgta tttaacacag 5880
 atttgctgga tggaagctgc gtgtgtgaac gtgtgtatga gtgagtgcac tttgattttt 5940
 tttttttttt tttgcacagt taagagaaaa aatcaaacia gcagaaaaaa aaaagaaaaa 6000
 agacttatca cggt 6014

<210> 166
 <211> 817
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 166

Met Lys Gln Cys Val Arg Leu Thr Val His Pro Asn Asn Ile Ser Val
1 5 10 15

Ser Gln Tyr Asn Val Leu Leu Val Leu Glu Thr Tyr Asn Val Pro Glu
20 25 30

Leu Ser Ala Gly Val Asn Cys Thr Phe Glu Asp Leu Ser Glu Met Asp
35 40 45

Gly Leu Val Val Gly Asn Gln Ile Gln Cys Tyr Ser Pro Ala Ala Lys
50 55 60

Glu Val Pro Arg Ile Ile Thr Glu Asn Gly Asp His His Val Val Gln
65 70 75 80

Leu Gln Leu Lys Ser Lys Glu Thr Gly Met Thr Phe Ala Ser Thr Ser
85 90 95

Phe Val Phe Tyr Asn Cys Ser Val His Asn Ser Cys Leu Ser Cys Val
100 105 110

342-10PCT.txt

Glu Ser Pro Tyr Arg Cys His Trp Cys Lys Tyr Arg His Val Cys Thr
 115 120 125
 His Asp Pro Lys Thr Cys Ser Phe Gln Glu Gly Arg Val Lys Leu Pro
 130 135 140
 Glu Asp Cys Pro Gln Leu Leu Arg Val Asp Lys Ile Leu Val Pro Val
 145 150 155 160
 Glu Val Ile Lys Pro Ile Thr Leu Lys Ala Lys Asn Leu Pro Gln Pro
 165 170 175
 Gln Ser Gly Gln Arg Gly Tyr Glu Cys Ile Leu Asn Ile Gln Gly Ser
 180 185 190
 Glu Gln Arg Val Pro Ala Leu Arg Phe Asn Ser Ser Ser Val Gln Cys
 195 200 205
 Gln Asn Thr Ser Tyr Ser Tyr Glu Gly Met Glu Ile Asn Asn Leu Pro
 210 215 220
 Val Glu Leu Thr Val Val Trp Asn Gly His Phe Asn Ile Asp Asn Pro
 225 230 235 240
 Ala Gln Asn Lys Val His Leu Tyr Lys Cys Gly Ala Met Arg Glu Ser
 245 250 255
 Cys Gly Leu Cys Leu Lys Ala Asp Pro Asp Phe Ala Cys Gly Trp Cys
 260 265 270
 Gln Gly Pro Gly Gln Cys Thr Leu Arg Gln His Cys Pro Ala Gln Glu
 275 280 285
 Ser Gln Trp Leu Glu Leu Ser Gly Ala Lys Ser Lys Cys Thr Asn Pro
 290 295 300
 Arg Ile Thr Glu Ile Ile Pro Val Thr Gly Pro Arg Glu Gly Gly Thr
 305 310 315 320
 Lys Val Thr Ile Arg Gly Glu Asn Leu Gly Leu Glu Phe Arg Asp Ile
 325 330 335
 Ala Ser His Val Lys Val Ala Gly Val Glu Cys Ser Pro Leu Val Asp
 340 345 350
 Gly Tyr Ile Pro Ala Glu Gln Ile Val Cys Glu Met Gly Glu Ala Lys
 355 360 365
 Pro Ser Gln His Ala Gly Phe Val Glu Ile Cys Val Ala Val Cys Arg
 370 375 380

342-10PCT.txt

Pro Glu Phe Met Ala Arg Ser Ser Gln Leu Tyr Tyr Phe Met Thr Leu
 385 390 395 400

Thr Leu Ser Asp Leu Lys Pro Ser Arg Gly Pro Met Ser Gly Gly Thr
 405 410 415

Gln Val Thr Ile Thr Gly Thr Asn Leu Asn Ala Gly Ser Asn Val Val
 420 425 430

Val Met Phe Gly Lys Gln Pro Cys Leu Phe His Arg Arg Ser Pro Ser
 435 440 445

Tyr Ile Val Cys Asn Thr Thr Ser Ser Asp Glu Val Leu Glu Met Lys
 450 455 460

Val Ser Val Gln Val Asp Arg Ala Lys Ile His Gln Asp Leu Val Phe
 465 470 475 480

Gln Tyr Val Glu Asp Pro Thr Ile Val Arg Ile Glu Pro Glu Trp Ser
 485 490 495

Ile Val Ser Gly Asn Thr Pro Ile Ala Val Trp Gly Thr His Leu Asp
 500 505 510

Leu Ile Gln Asn Pro Gln Ile Arg Ala Lys His Gly Gly Lys Glu His
 515 520 525

Ile Asn Ile Cys Glu Val Leu Asn Ala Thr Glu Met Thr Cys Gln Ala
 530 535 540

Pro Ala Leu Ala Leu Gly Pro Asp His Gln Ser Asp Leu Thr Glu Arg
 545 550 555 560

Pro Glu Glu Phe Gly Phe Ile Leu Asp Asn Val Gln Ser Leu Leu Ile
 565 570 575

Leu Asn Lys Thr Asn Phe Thr Tyr Tyr Pro Asn Pro Val Phe Glu Ala
 580 585 590

Phe Gly Pro Ser Gly Ile Leu Glu Leu Lys Pro Gly Thr Pro Ile Ile
 595 600 605

Leu Lys Gly Lys Asn Leu Ile Pro Pro Val Ala Gly Gly Asn Val Lys
 610 615 620

Leu Asn Tyr Thr Val Leu Val Gly Glu Lys Pro Cys Thr Val Thr Val
 625 630 635 640

Ser Asp Val Gln Leu Leu Cys Glu Ser Pro Asn Leu Ile Gly Arg His
 645 650 655

127/223

342-10PCT.txt

Lys Val Met Ala Arg Val Gly Gly Met Glu Tyr Ser Pro Gly Met Val
 660 665 670
 Tyr Ile Ala Pro Asp Ser Pro Leu Ser Leu Pro Ala Ile Val Ser Ile
 675 680 685
 Ala Val Ala Gly Gly Leu Leu Ile Ile Phe Ile Val Ala Val Leu Ile
 690 695 700
 Ala Tyr Lys Arg Lys Ser Arg Glu Ser Asp Leu Thr Leu Lys Arg Leu
 705 710 715 720
 Gln Met Gln Met Asp Asn Leu Glu Ser Arg Val Ala Leu Glu Cys Lys
 725 730 735
 Glu Gly Thr Glu Trp Pro His Ala Gly Gly His Val Cys Val Arg Val
 740 745 750
 Cys Ile Cys Val Cys Met His Ile Cys Val Cys Val Cys Ile Cys Phe
 755 760 765
 Ile Tyr Lys Gln Ala Gly Trp Ala Ala Val Gly Ser Ala Gly Gly Trp
 770 775 780
 Arg Cys Val Cys Leu Cys Glu Cys Val Cys Val His Val Cys Val Cys
 785 790 795 800
 Thr Ser Val Cys Ile Tyr Val Ser Tyr Thr Ser Lys Gln Ala Gly Gln
 805 810 815

Gln

<210> 167
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 167
 gcaccaaggt cactatccga g

21

<210> 168
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 168
 tctgagagag tcagtgtcat g

21

342-10PCT.txt

<210> 169
 <211> 2565
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 169
 actgcgacgg taccggggcg gcggggaagg accgagaggc gggaggagca gcggctcagg 60
 cgctgcaaa ctggtggcct gaacgaggta gaccatgact gtggtttcag tggcgctcact 120
 cgctgggctg ctcttcctga ggttttccta agccatcccc tggcggaacc gccccagta 180
 tggactccaa ttgccttgac agtggtttta gtggctgttg caacattatg taaagaacaa 240
 ggaataacag ttgtaggaat ttgctgtgtg tatgaagtgt ttattgcccc ggggtatact 300
 ttgccattac tatgtactac tgctggacag tttctccgtg gaaagggtag cattccattt 360
 tctatgctgc agacaçtagt aaaactcatt gtcttgatgt tcagtacatt attacttggt 420
 gtgattagag tccagggtat tcaatcccaa cttccagtat tcaccagggt tgataaccca 480
 gctgctgtaa gcccaactcc tacaaggcaa ctaactttta actacctcct tcctgtgaat 540
 gcttggttgt tattaaatcc ttcagagctc tgctgtgatt ggaccatggg aacaatacca 600
 cttatagagt cactactaga tattcgaaat ctggccacat ttactttctt ttgttttctg 660
 gggatgttg gagtattcag tatcagatac tctggtgatt cctccaagac tgttttaatg 720
 ttgcctgcta aaactgacat gggtcacaaa tttgagaaaa gtagtgaaga ttcaaagcag 780
 tcaagaagag tggaaggaac tttccagaga aacctagaaa tcccaaacag tcttaaggat 840
 aaatttgaac ttggtgctca tgcttttatg acagtattaa tctgttcagc tttgggactt 900
 tctctagcag tgcgttgcca ctctgttgga tttgttggtg ccgagcgagt attatatggt 960
 cccagcatgg ggttctgtat tttggtagcc catggatggc agaaaatatc aacaaaaagt 1020
 gtatttaaaa agctatcctg gatttgtctg tctatggtga tactcactca ttccttaaaa 1080
 acattccaca gaaattggga ttgggagtct gaatatacat tgtttatgtc agccttgaag 1140
 gtaaataaaa ataatgccaa actttggaat aatgtgggtc atgctctgga aaatgaaaag 1200
 aactttgaga gagctttgaa atacttctta caggctaccc atgttcagcc agatgatatt 1260
 ggtgcccata tgaatgtagg aagaacttat aaaaatttaa atagaaccaa agaagctgaa 1320
 gaatcttaca tgatggctaa atcactgatg cctcaaatta ttcctggtaa aaaatatgca 1380
 gccagaattg cccctaacca cctaaatgtt tatatcaatc tggctaacct gatccgagca 1440
 aatgagtccc gactggaaga agcagatcag ctgtaccgtc aagcaataag catgaggccc 1500
 gacttcaagc aggccttacat tagcagagga gaattgcttt taaaaatgaa taaacctctt 1560
 aaagcaaagg aagcatatct taaagcacta gagctggaca gaaataatgc agatctttgg 1620
 tacaacttgg caattgtaca tattgaactt aaagaaccaa atgaagccct aaaaaacttt 1680
 aatcgtagctc tggaaactaaa tccaaagcat aaactagcat tattcaactc tgctatagta 1740
 atgcaagaat caggtgaggt taaactcaga cctgaagcta gaaaacgact tctaagttat 1800
 ataaatgaag agccactaga tgctaattggg tatttcaatt tgggaatgct tgccatggat 1860

342-10PCT.txt

gacaaaaagg acaatgaagc agagatttgg atgaagaaag ccataaagtt acaagccgac 1920
 ttccgaagtg ctttgtttta tctggctctc ctgtattccc agactgcaaa ggaattaaaag 1980
 gctttgccaa ttttggagga gttactcaga tactaccctg atcatatcaa gggcctcatt 2040
 ttaaaaggag acattctgat gaatcaaaag aaagatatat taggagcaaa aaaatgtttt 2100
 gaaaggattt tggagatgga tccaagcaat gtgcaaggaa aacacaatct ttgtgttggt 2160
 tattttgaag aaaaagactt attaaaagct gaaagatgcc ttcttgaaac actggcatta 2220
 gcaccacatg aagaatatat tcagcgccat ttgaatatag tcagggataa gatttcctca 2280
 tctagtttta tagagccaat attcccaacc agtaagattt caagtgtgga aggaaagaaa 2340
 attccaactg aaagtgtaaa agaaattaga ggtgaatcca gacaaacaca aatagtaaaa 2400
 acaagtgata ataaaagtca gtctaaatcc aacaaacaat taggaaaaaa tggagacgaa 2460
 gagacacccc acaaaacaac aaaagacatc aaagaaattg agaagaaaag agttgctgct 2520
 ttaaaaagac tagaagagat tgaacgtatt ttaaatggtg aataa 2565

<210> 170
 <211> 733
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 170

Met Leu Gln Thr Leu Val Lys Leu Ile Val Leu Met Phe Ser Thr Leu
1 5 10 15

Leu Leu Val Val Ile Arg Val Gln Val Ile Gln Ser Gln Leu Pro Val
20 25 30

Phe Thr Arg Phe Asp Asn Pro Ala Ala Val Ser Pro Thr Pro Thr Arg
35 40 45

Gln Leu Thr Phe Asn Tyr Leu Leu Pro Val Asn Ala Trp Leu Leu Leu
50 55 60

Asn Pro Ser Glu Leu Cys Cys Asp Trp Thr Met Gly Thr Ile Pro Leu
65 70 75 80

Ile Glu Ser Leu Leu Asp Ile Arg Asn Leu Ala Thr Phe Thr Phe Phe
85 90 95

Cys Phe Leu Gly Met Leu Gly Val Phe Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Asp
100 105 110

Ser Ser Lys Thr Val Leu Met Leu Pro Ala Lys Thr Asp Met Gly Gln
115 120 125

Lys Phe Glu Lys Ser Ser Glu Asp Ser Lys Gln Ser Arg Arg Val Glu
130 135 140

342-10PCT.txt

Gly Thr Phe Gln Arg Asn Leu Glu Ile Pro Asn Ser Leu Lys Asp Lys
 145 150 155 160

Phe Glu Leu Gly Ala His Ala Phe Met Thr Val Leu Ile Cys Ser Ala
 165 170 175

Leu Gly Leu Ser Leu Ala Val Arg Cys His Ser Val Gly Phe Val Val
 180 185 190

Ala Glu Arg Val Leu Tyr Val Pro Ser Met Gly Phe Cys Ile Leu Val
 195 200 205

Ala His Gly Trp Gln Lys Ile Ser Thr Lys Ser Val Phe Lys Lys Leu
 210 215 220

Ser Trp Ile Cys Leu Ser Met Val Ile Leu Thr His Ser Leu Lys Thr
 225 230 235 240

Phe His Arg Asn Trp Asp Trp Glu Ser Glu Tyr Thr Leu Phe Met Ser
 245 250 255

Ala Leu Lys Val Asn Lys Asn Asn Ala Lys Leu Trp Asn Asn Val Gly
 260 265 270

His Ala Leu Glu Asn Glu Lys Asn Phe Glu Arg Ala Leu Lys Tyr Phe
 275 280 285

Leu Gln Ala Thr His Val Gln Pro Asp Asp Ile Gly Ala His Met Asn
 290 295 300

Val Gly Arg Thr Tyr Lys Asn Leu Asn Arg Thr Lys Glu Ala Glu Glu
 305 310 315 320

Ser Tyr Met Met Ala Lys Ser Leu Met Pro Gln Ile Ile Pro Gly Lys
 325 330 335

Lys Tyr Ala Ala Arg Ile Ala Pro Asn His Leu Asn Val Tyr Ile Asn
 340 345 350

Leu Ala Asn Leu Ile Arg Ala Asn Glu Ser Arg Leu Glu Glu Ala Asp
 355 360 365

Gln Leu Tyr Arg Gln Ala Ile Ser Met Arg Pro Asp Phe Lys Gln Ala
 370 375 380

Tyr Ile Ser Arg Gly Glu Leu Leu Leu Lys Met Asn Lys Pro Leu Lys
 385 390 395 400

Ala Lys Glu Ala Tyr Leu Lys Ala Leu Glu Leu Asp Arg Asn Asn Ala
 405 410 415

342-10PCT.txt

Asp Leu Trp Tyr Asn Leu Ala Ile Val His Ile Glu Leu Lys Glu Pro
 420 425 430

Asn Glu Ala Leu Lys Asn Phe Asn Arg Ala Leu Glu Leu Asn Pro Lys
 435 440 445

His Lys Leu Ala Leu Phe Asn Ser Ala Ile Val Met Gln Glu Ser Gly
 450 455 460

Glu Val Lys Leu Arg Pro Glu Ala Arg Lys Arg Leu Leu Ser Tyr Ile
 465 470 475 480

Asn Glu Glu Pro Leu Asp Ala Asn Gly Tyr Phe Asn Leu Gly Met Leu
 485 490 495

Ala Met Asp Asp Lys Lys Asp Asn Glu Ala Glu Ile Trp Met Lys Lys
 500 505 510

Ala Ile Lys Leu Gln Ala Asp Phe Arg Ser Ala Leu Phe Asn Leu Ala
 515 520 525

Leu Leu Tyr Ser Gln Thr Ala Lys Glu Leu Lys Ala Leu Pro Ile Leu
 530 535 540

Glu Glu Leu Leu Arg Tyr Tyr Pro Asp His Ile Lys Gly Leu Ile Leu
 545 550 555 560

Lys Gly Asp Ile Leu Met Asn Gln Lys Lys Asp Ile Leu Gly Ala Lys
 565 570 575

Lys Cys Phe Glu Arg Ile Leu Glu Met Asp Pro Ser Asn Val Gln Gly
 580 585 590

Lys His Asn Leu Cys Val Val Tyr Phe Glu Glu Lys Asp Leu Leu Lys
 595 600 605

Ala Glu Arg Cys Leu Leu Glu Thr Leu Ala Leu Ala Pro His Glu Glu
 610 615 620

Tyr Ile Gln Arg His Leu Asn Ile Val Arg Asp Lys Ile Ser Ser Ser
 625 630 635 640

Ser Phe Ile Glu Pro Ile Phe Pro Thr Ser Lys Ile Ser Ser Val Glu
 645 650 655

Gly Lys Lys Ile Pro Thr Glu Ser Val Lys Glu Ile Arg Gly Glu Ser
 660 665 670

Arg Gln Thr Gln Ile Val Lys Thr Ser Asp Asn Lys Ser Gln Ser Lys
 675 680 685

132/223

342-10PCT.txt

Ser Asn Lys Gln Leu Gly Lys Asn Gly Asp Glu Glu Thr Pro His Lys
 690 695 700

Thr Thr Lys Asp Ile Lys Glu Ile Glu Lys Lys Arg Val Ala Ala Leu
 705 710 715 720

Lys Arg Leu Glu Glu Ile Glu Arg Ile Leu Asn Gly Glu
 725 730

<210> 171
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 171
 aggcttacat tagcagagga g 21

<210> 172
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 172
 cgttttctag cttcaggtct g 21

<210> 173
 <211> 3296
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 173
 tgaattcaaa acagttactc tgaatggtct ttgctaagaa caatttaatg attaagtaag 60
 gtcagtgtcc ttggaagtcc aaactctagc cagatttccc tgggtctacac ccctagggat 120
 aaggtaaatg ttttaagcaca cagtgaactt cctgaggccc ccaaactctaa tggaactagc 180
 tattgagggc taaaagagga tggttttttt agaaaactcg aagcaaactct ctcaggctgg 240
 ggatatttca aagactacta ctattattat taataacaat tgcaatattt gttgagtccc 300
 taaatgaagc taaaactttg ttctaataaa tttaatcttt acagcaacct atgaggtaga 360
 taatattgtc attcccatga gggagctaag gatcagagaa ggtaagtcac ttgtctaagg 420
 tcacatagct agcatgttat gcaatcagga gtcaaacctg gtttgtctga atctgaagtc 480
 catctgctct gtgcactttt ataccgtctg ctttttcctt tattcctaac cttcttccat 540
 tctgattccc actgagtagt ggacaggaac cactgaagtt tgcctgacac catcaaccag 600
 gccctagtca cctgggctttg cctttgccct gctgtgtgat cttagctccc tgcccaggcc 660
 cacagccatg gccatggccc agaaactcag ccacctcctg ccgagtctgc ggcagggtcat 720
 ccaggagcct cagctatctc tgcagccaga gcctgtcttc acggtggatc gagctgaggt 780

gccgccgctc	ttctggaagc	cgtacatcta	tgcgggctac	cggccgctgc	atcagacctg	840
gcgcttctat	ttccgcacgc	tgttccagca	gcacaacgag	gccgtgaatg	tctggacca	900
cctgctggcg	gccctggtac	tgctgctgcg	gctggccctc	tttgtggaga	ccgtggactt	960
ctggggagac	ccacacgccc	tgcccctctt	catcattgtc	cttgccctctt	tcacctacct	1020
ctccttcagt	gccttggtc	acctcctgca	ggccaagtct	gagttctggc	attacagctt	1080
cttcttcctg	gactatgtgg	gggtggccgt	gtaccagttt	ggcagtgcc	tggcacactt	1140
ctactatgct	atcgagcccc	cctggcatgc	ccaggtgcag	gctgtttttc	tgcccatggc	1200
tgcccttctc	gcctggcttt	cctgcattgg	ctcctgctat	aacaagtaca	tccagaaacc	1260
aggcctgctg	ggccgcacat	gccaggaggt	gccctccgtc	ctggcctacg	cactggacat	1320
tagtcctgtg	gtgcatcgta	tcttcgtgtc	ctccgacccc	accacggatg	atccagctct	1380
tctctaccac	aagtgccagg	tggtcttctt	tctgctggct	gctgccttct	tctctacctt	1440
catgcccag	cgctggttcc	ctggcagctg	ccatgtcttc	gggcagggcc	accaactttt	1500
ccacatcttc	ttggtgctgt	gcacgctggc	tcagctggag	gctgtggcac	tggactatga	1560
ggcccagcgg	cccattctatg	agcctctgca	cacgcactgg	cctcacaact	tttctggcct	1620
cttcctgctc	acggtgggca	gcagcatcct	cactgcattc	ctcctgagcc	agctggtaca	1680
gcgcaaactt	gatcagaaga	ccaagtgaag	ggggatggca	tctggtaggg	agggagggtat	1740
agttggggga	caggggtctg	ggtttggtc	caggtgggaa	caaggcctgg	taaagttggt	1800
tgtgtctggc	ccacagtgc	tctctgtgca	cgactcaact	gccaagggca	tcactggcca	1860
attcttggtg	ttagggattg	gctaggagtt	gctgggggtc	actcctgggc	ctgccccagc	1920
tccttgccca	gggagagggg	aagagttaac	ggtgtggggc	actccagctt	gcccttccac	1980
tgccactcac	tggggtgagg	ctgggggtca	gcttgggtgag	gattggggct	tctagattgt	2040
ctaggcagga	ggtgaaactt	aggccagagt	cagatttgag	ctgagccagg	ggaggccttg	2100
gcaacctact	tctactcaga	tttcattgct	ggatgcggaa	ggggtaggcc	caaaatatat	2160
acaggatctt	actgtccctt	gaagcccagc	cacaagtgtt	ggagctgcag	agagacccca	2220
aaggtagtag	attgtgccag	atacaaattg	gtcccatcca	gtgcttcata	ctccttcagt	2280
cactatccca	gacagtgcgc	cccagatctc	ctagctctgg	cttctgtgtc	ccacacggcc	2340
tgttcccagc	ttctctcctg	gttcccttgt	tacggattca	tttatccatt	cagtgtttcc	2400
tgggcctctg	ctcagaggca	ggtcaccact	gggccctgtg	gatcaatgca	agatgacaaa	2460
ggcttttttt	tttttttttt	tttttttttt	ttttgaggag	tttcgctctt	gttggctagg	2520
ctggagtaaa	atggtgcgat	ctcggctcac	tgcacctccg	cctcccaggt	tcaagcgatt	2580
ttcctgcctc	agcctcccga	gtagctgggg	ttacaggcat	gcaccacat	gcctggctaa	2640
ttttctgtat	tttttagtaga	gacgggggtt	ctccatgttg	gtcaggctgg	tcttgaactc	2700
ctgacctcag	gtgatctgcc	cgtctcggcc	tcccaaagtg	ctgggattac	cggcatgagc	2760
cactgcgctt	ggccgacaaa	ggctttgata	tcagaatgaa	ctgtcaaggg	aggtgctgga	2820

342-10PCT.txt

gagggattaa cctgtgctgc ctgggaccct cagggtctta gggtggggag tgtgaatagg 2880
 agtttgcaga tggagaatag gaagggcatt ccaggcagag ggaaacctgt gcagagacca 2940
 agaggtgtgg aaggaaaagt ggggttgagg ctgggtgggtc tggattatgg cctggatgca 3000
 ataaagtact gtgacagtag ccacctcttt gttttttgtc tcctgtttcc gggagggggcc 3060
 cctgtcaca ttactggagg ttttccggag gaagctgggg cccctgggag tggacacagg 3120
 gtgcagggag cagttcttgt tttatctttg ctgggggatg gggttggggc cttatatacc 3180
 atatctatat atacaaaatt tgtttggcaa gggagtgggc ggcagtttta ttactaaagt 3240
 tttataagta gttaaaataa tgtgttttaa atatgataat cccactttat gatctg 3296

<210> 174
 <211> 346
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 174

Met Ala Met Ala Gln Lys Leu Ser His Leu Leu Pro Ser Leu Arg Gln
1 5 10 15

Val Ile Gln Glu Pro Gln Leu Ser Leu Gln Pro Glu Pro Val Phe Thr
20 25 30

Val Asp Arg Ala Glu Val Pro Pro Leu Phe Trp Lys Pro Tyr Ile Tyr
35 40 45

Ala Gly Tyr Arg Pro Leu His Gln Thr Trp Arg Phe Tyr Phe Arg Thr
50 55 60

Leu Phe Gln Gln His Asn Glu Ala Val Asn Val Trp Thr His Leu Leu
65 70 75 80

Ala Ala Leu Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Leu Phe Val Glu Thr Val
85 90 95

Asp Phe Trp Gly Asp Pro His Ala Leu Pro Leu Phe Ile Ile Val Leu
100 105 110

Ala Ser Phe Thr Tyr Leu Ser Phe Ser Ala Leu Ala His Leu Leu Gln
115 120 125

Ala Lys Ser Glu Phe Trp His Tyr Ser Phe Phe Phe Leu Asp Tyr Val
130 135 140

Gly Val Ala Val Tyr Gln Phe Gly Ser Ala Leu Ala His Phe Tyr Tyr
145 150 155 160

Ala Ile Glu Pro Ala Trp His Ala Gln Val Gln Ala Val Phe Leu Pro
165 170 175

135/223

342-10PCT.txt

Met Ala Ala Phe Leu Ala Trp Leu Ser Cys Ile Gly Ser Cys Tyr Asn
 180 185 190

Lys Tyr Ile Gln Lys Pro Gly Leu Leu Gly Arg Thr Cys Gln Glu Val
 195 200 205

Pro Ser Val Leu Ala Tyr Ala Leu Asp Ile Ser Pro Val Val His Arg
 210 215 220

Ile Phe Val Ser Ser Asp Pro Thr Thr Asp Asp Pro Ala Leu Leu Tyr
 225 230 235 240

His Lys Cys Gln Val Val Phe Phe Leu Leu Ala Ala Ala Phe Phe Ser
 245 250 255

Thr Phe Met Pro Glu Arg Trp Phe Pro Gly Ser Cys His Val Phe Gly
 260 265 270

Gln Gly His Gln Leu Phe His Ile Phe Leu Val Leu Cys Thr Leu Ala
 275 280 285

Gln Leu Glu Ala Val Ala Leu Asp Tyr Glu Ala Arg Arg Pro Ile Tyr
 290 295 300

Glu Pro Leu His Thr His Trp Pro His Asn Phe Ser Gly Leu Phe Leu
 305 310 315 320

Leu Thr Val Gly Ser Ser Ile Leu Thr Ala Phe Leu Leu Ser Gln Leu
 325 330 335

Val Gln Arg Lys Leu Asp Gln Lys Thr Lys
 340 345

<210> 175
 <211> 2858
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 175
 agtggcgggg aagcaaagca caggagcgct gtggtgccag cggccgggct agggacgact 60
 ggcgggtttg cgctggaccc gaccccgagg gcgggcgcaa gggggcgggc gctgccgtac 120
 tcaggccgcg gggccagggc gggccggccg gcggggcatt taaacccgc tgacagccag 180
 tccagcccgg gacacgcgcc cagctctgta gcctcctccg tcgactcagc cttaggtacc 240
 ggtcaggcaa aatgcggtcc tccctggctc cgggagctct gttcttcagg gccttctcca 300
 gggacagctg gttccgaggc ctcatcctgc tgctgacctt cctaatttac gcctgctatc 360
 acatgtccag gaagcctatc agtatcgtca agagccgtct gcaccagaac tgctcggagc 420
 agatcaaacc catcaatgat actcacagtc tcaatgacac catgtggtgc agctgggccc 480
 catttgacaa ggacaactat aaggagttac tagggggcgt ggacaacgcc ttcctcatcg 540

342-10PCT.txt

cctatgccat	cggcatgttc	atcagtgggg	tttttgggga	gcggcttccg	ctccgttact	600
acctctcagc	tggaatgctg	ctcagtggcc	ttttcacctc	gctctttggc	ctgggatatt	660
tctggaacat	ccacgagctc	tggtactttg	tggtcatcca	ggtctgtaat	ggactcgtcc	720
agaccacagg	ctggccctct	gtggtgacct	gtgttgga	ctggttcggg	aaggggaagc	780
gggggttcat	catgggcatc	tggaattccc	acacatctgt	gggcaacatc	ctgggctccc	840
tgatcgccgg	catctgggtg	aacgggcagt	ggggcctgtc	gttcatcgtg	cctggcatca	900
ttactgccgt	catgggcgtc	atcaccttcc	tcttcctcat	cgaacaccca	gaagatgtgg	960
actgcgcccc	tcctcagcac	cacggtgagc	cagctgagaa	ccaggacaac	cctgaggacc	1020
ctgggaacag	tccctgctct	atcaggggaga	gcggccttga	gactgtggcc	aaatgctcca	1080
aggggccatg	cgaagagcct	gctgccatca	gcttctttgg	ggcgctccgg	atcccaggcg	1140
tggtcgagtt	ctctctgtgt	ctgctgtttg	ccaagctggt	cagttacacc	ttcctctact	1200
ggctgcccc	ctacatcgcc	aatgtggctc	actttagtgc	caaggaggct	ggggacctgt	1260
ctacactctt	cgatgttgg	ggcatcatag	gcggcatcgt	ggcagggtc	gtctctgact	1320
acaccaatgg	cagggccacc	acttgctgtg	tcagtctcat	cttggtgcc	cccatgatgt	1380
tcctgtacaa	ctacattggc	caggacggga	ttgccagctc	catagtgatg	ctgatcatct	1440
gtgggggcct	ggtcaatggc	ccatacgcg	tcataccac	tgctgtctct	gctgatctgg	1500
ggactcacia	gagcctgaag	ggcaacgcca	aagccctgtc	cacggtcacg	gccatcattg	1560
acggcaccgg	ctccataggt	gcggctctgg	ggcctctgct	ggctgggctc	atctcccca	1620
cgggctggaa	caatgtcttc	tacatgctca	tctctgccga	cgtcctagcc	tgcttgctcc	1680
tttgccggtt	agtatacaaa	gagatcttgg	cctggaaggt	gtccctgagc	agaggcagcg	1740
ggtataaaga	aatatgaggc	cccaattgga	acagcagcat	ggagggtccc	agttgggtcc	1800
ccaacgtgct	ccccatgggc	aagacaatgg	aaacttccac	aagcaggga	ggcaaaccct	1860
ctttattgaa	cattagccag	cccagcccag	acccagggc	tgccaaagga	cacagagatt	1920
ctccatggga	aggggactgc	caagcatgag	gaaatagaag	attcaggggc	ctgagctctg	1980
gaagctgcaa	gcaaaagggg	tgggactagg	gctgagttgt	gtctccattt	tgataaggaa	2040
aggatatgct	cagactcttg	cttgttcaga	ttccaagaca	gaaggcttca	caaggccaac	2100
gcctggaaaa	tgggcatctc	tccttcccat	gttaagcttt	aacctctgta	atctgcctgt	2160
atctataggt	gggcatctca	ctccaccaa	ggagcccagc	ctctctttgt	ccctctatcc	2220
atgcaacagt	cttctctgtg	catttcccca	agctgggccc	tcttctactc	tccatttagg	2280
cctgttgata	actccattac	ccgcccata	ctgctgttcc	tccagggcca	gcactcgggc	2340
gaggcagggg	agctgccttc	ggtacataat	ttgaaggggc	actccctctt	gggcacatgc	2400
cggccctgag	tgcttccctt	gcctcactct	gatcctggcc	ccataatgtc	ctcagtggaa	2460
ggtgatgggg	gccggtgctg	tggggagagt	agaaagaggg	gttggtcatga	ctaaaaatac	2520
cagtatgtgt	attaagtatt	ttgagaatga	aatgccaaag	agtgcttact	atatgccagc	2580

137/223

342-10PCT.txt

tctaggaatg gagtagacag tggacacaag aaggacttac gccctgagca caggtgccaa 2640
 tggtgacaag actggcaaga cgtgagggca tgaatggttc attcaggcag ctgctgcaga 2700
 tgtggtcacc tggtgccatc tgctgctccc ttttccactt ttctatgtcc tccttccacc 2760
 ccaagtcccg gatcactcgc tgttttctgg ctactctctg gcactctccat ctgagcctaa 2820
 agttgcccac tggcaccaat agattctggt tgacctgc 2858

<210> 176
 <211> 501
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 176

Met Arg Ser Ser Leu Ala Pro Gly Val Trp Phe Phe Arg Ala Phe Ser
 1 5 10 15

Arg Asp Ser Trp Phe Arg Gly Leu Ile Leu Leu Leu Thr Phe Leu Ile
 20 25 30

Tyr Ala Cys Tyr His Met Ser Arg Lys Pro Ile Ser Ile Val Lys Ser
 35 40 45

Arg Leu His Gln Asn Cys Ser Glu Gln Ile Lys Pro Ile Asn Asp Thr
 50 55 60

His Ser Leu Asn Asp Thr Met Trp Cys Ser Trp Ala Pro Phe Asp Lys
 65 70 75 80

Asp Asn Tyr Lys Glu Leu Leu Gly Gly Val Asp Asn Ala Phe Leu Ile
 85 90 95

Ala Tyr Ala Ile Gly Met Phe Ile Ser Gly Val Phe Gly Glu Arg Leu
 100 105 110

Pro Leu Arg Tyr Tyr Leu Ser Ala Gly Met Leu Leu Ser Gly Leu Phe
 115 120 125

Thr Ser Leu Phe Gly Leu Gly Tyr Phe Trp Asn Ile His Glu Leu Trp
 130 135 140

Tyr Phe Val Val Ile Gln Val Cys Asn Gly Leu Val Gln Thr Thr Gly
 145 150 155 160

Trp Pro Ser Val Val Thr Cys Val Gly Asn Trp Phe Gly Lys Gly Lys
 165 170 175

Arg Gly Phe Ile Met Gly Ile Trp Asn Ser His Thr Ser Val Gly Asn
 180 185 190

Ile Leu Gly Ser Leu Ile Ala Gly Ile Trp Val Asn Gly Gln Trp Gly
 195 200 205

342-10PCT.txt

Leu Ser Phe Ile Val Pro Gly Ile Ile Thr Ala Val Met Gly val Ile
 210 215 220
 Thr Phe Leu Phe Leu Ile Glu His Pro Glu Asp Val Asp Cys Ala Pro
 225 230 235 240
 Pro Gln His His Gly Glu Pro Ala Glu Asn Gln Asp Asn Pro Glu Asp
 245 250 255
 Pro Gly Asn Ser Pro Cys Ser Ile Arg Glu Ser Gly Leu Glu Thr Val
 260 265 270
 Ala Lys Cys Ser Lys Gly Pro Cys Glu Glu Pro Ala Ala Ile Ser Phe
 275 280 285
 Phe Gly Ala Leu Arg Ile Pro Gly Val Val Glu Phe Ser Leu Cys Leu
 290 295 300
 Leu Phe Ala Lys Leu Val Ser Tyr Thr Phe Leu Tyr Trp Leu Pro Leu
 305 310 315 320
 Tyr Ile Ala Asn Val Ala His Phe Ser Ala Lys Glu Ala Gly Asp Leu
 325 330 335
 Ser Thr Leu Phe Asp Val Gly Gly Ile Ile Gly Gly Ile Val Ala Gly
 340 345 350
 Leu Val Ser Asp Tyr Thr Asn Gly Arg Ala Thr Thr Cys Cys Val Met
 355 360 365
 Leu Ile Leu Ala Ala Pro Met Met Phe Leu Tyr Asn Tyr Ile Gly Gln
 370 375 380
 Asp Gly Ile Ala Ser Ser Ile Val Met Leu Ile Ile Cys Gly Gly Leu
 385 390 395 400
 Val Asn Gly Pro Tyr Ala Leu Ile Thr Thr Ala Val Ser Ala Asp Leu
 405 410 415
 Gly Thr His Lys Ser Leu Lys Gly Asn Ala Lys Ala Leu Ser Thr Val
 420 425 430
 Thr Ala Ile Ile Asp Gly Thr Gly Ser Ile Gly Ala Ala Leu Gly Pro
 435 440 445
 Leu Leu Ala Gly Leu Ile Ser Pro Thr Gly Trp Asn Asn Val Phe Tyr
 450 455 460
 Met Leu Ile Ser Ala Asp Val Leu Ala Cys Leu Leu Leu Cys Arg Leu
 465 470 475 480

342-10PCT.txt

Val Tyr Lys Glu Ile Leu Ala Trp Lys Val Ser Leu Ser Arg Gly Ser
485 490 495

Gly Tyr Lys Glu Ile
500

```
<210> 177
<211> 21
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz
```

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 177
tctacatcgc caatgtggct c 21

```
<210> 178
<211> 21
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz
```

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 178
cagatgatca gcatcactat g 21

```
<210> 179
<211> 4892
<212> DNA
<213> Homo sapiens
```

<400>	179						
atagaaacct	taaaagggca	acacaaagtt	ttgaatagaa	gaggccaagc	agcctcgccc		60
agaagctgat	gtttgtgaat	gtactgggcc	ttctaaagcg	gcgcttcaca	caccttttca		120
cttcttggca	caggtaggaa	aggatgatat	tacaagggtc	aaaatggggg	taaacagaag		180
aggctgctcc	tgcagaaggc	ttcctgcaga	agcccttgca	cttggagggc	tgggaagacc		240
catgctgtat	ctgcatccct	gtcattcggt	tcacggcatc	cagttgggaa	gctctgctta		300
aagctttgtc	tggcacgttt	tcttagctac	atttttccac	tccagctgag	actgcctcac		360
tgagttgtca	acacttggtc	ttcttcagca	gtgaggaacc	aacaagacag	gaggctgggt		420
caatactcaa	cttggcaaac	tccaggaaat	ggtgcttaaa	acgtttggct	tcttgaatgg		480
aattcatggt	actgctccca	gcctgcacct	gggttctcca	acttgagaca	atctctcccc		540
gcatcccccc	acccttcctt	ggctttcact	cactagcaag	tgggctgctt	ctactttctt		600
tctcacattc	atctcttagg	tccattctca	gagcggttag	gattactggt	taattagcct		660
cataatcata	tctatgatgg	caaaatcaag	aaacaattta	aacatgattc	ttaaagtaa		720
ggagataaat	accagagaca	tagaagggtga	aagaatttgc	ctctaggaag	caggaattta		780
aatttgggga	agacaggggtg	gagcaagggga	tataaatcta	gtccattttt	cttttctttt		840

342-10PCT.txt

cttttctttt	ttttttat	tttaagataga	gtctcactct	gtcgcccagg	ctggagtgca	900
gtggcatgat	cttggctcac	tgcaacctct	gcctccttcg	ttcaagcgat	tctcccacct	960
cagcctccct	agtaactggg	attacaagtg	actgccacta	tgcccagcta	attttgtatt	1020
tttagtagag	acgaggtttc	accatgttgg	ccaggctggg	ctcgaactcc	tgacctcagg	1080
ggatccgccc	agctcagcct	cccaaagtgc	taggattcca	ggcgtgagcc	actgcacctg	1140
gcggaatcta	gtccattttc	cacttttgta	ccacacatct	gcagggtttc	ttgcttgctt	1200
aaaagctttc	attggctccc	aatctctgat	aatatcaaga	gcaagttcct	gaacaactca	1260
ttcaagaccc	atcacccctc	gcatctgtca	actctgcccc	ttgaatatta	cacctcattt	1320
tactacacca	catctagttc	cctgaatatg	caaacagatt	tcatacattt	gcacctttat	1380
acatgttatt	gcttttgcct	gggagagtat	tctcttgctg	ctataataat	agctaataac	1440
actgtgctaa	gtactttctg	tgattttataa	ctgttaattc	ttacatcaac	cctatggtaa	1500
atgttactgt	tatctccatt	ttataaacia	gaaaactaag	acttaaagag	tttaagtgat	1560
ttgcagaaat	atgtagtatt	tggtgaggct	aaatttgaac	ccagcaatct	gactccagga	1620
ctaacataat	attacctatt	catccttcta	aaatgtttcc	cagacactaa	atgtgaacag	1680
gattaaaaga	tttaaagtgt	tttaagtctt	aaaagggcaa	ggagaaaata	caagtgaatt	1740
gcttttaatc	tcaaactaag	catgaaacia	cggctgaaat	tacaaaggaa	aagtgcacaga	1800
tctgactgtt	gaacttttaa	cttcttttat	ccaaaaaaaa	accccataga	ataaaattta	1860
aaaacaagta	aaaattacaa	aaaattttgca	atatacatga	cagataagca	taacattaaa	1920
gagaacttag	aaagaaaaaa	tagcctacta	aaaatgagca	aaatgcaaat	tcgtcatcat	1980
gagagaaaaa	tgtaaattgg	caaacatttt	taagagaagt	aaaaacttaa	aacgataatg	2040
caccatcaaa	ttgagaataa	aataatactc	agagctagta	atgtgggcca	gtgacccttg	2100
gagtaggatg	tatagcaact	aaagaaactc	atacattact	gagaagggtg	taaattggct	2160
caacgattct	ggagagcaat	ttgacagaat	gtagtgaag	cgtcaaaaat	gttcacacac	2220
tttgacttaa	aaattacatt	cctggaaatt	tataatacaa	acatttttcta	taaaagggtca	2280
gatggcaaat	actttgggct	ttgaaggcca	catatgtctc	tgtggctttt	cttttgtgtg	2340
tgtgttttaa	aaaaaaaaaa	actgcccccc	ctccccccac	ccttgttagg	ccattcttgc	2400
attactataa	agaaatacct	gaggctgggt	aatttatatg	aaaagagggt	taactggctc	2460
atggttctgc	aggctgtaca	ggaagcataa	tgccatctgc	ttctgggggg	gcctcaggaa	2520
gcttccaatc	atgctggaag	gtgatgggga	gcagatgtct	cacatgggtga	gaacgggagc	2580
aagaaggagt	tggggggggag	gagccacata	aacaatgaga	tccctgtgag	ctcagagtga	2640
gagcacactt	atcaccaagg	agatggccca	agctattcat	gagggatccg	cccctatgat	2700
ccaaacacct	cccaccaggc	tccacctcca	acactggaga	ttatatctca	acatgaaatt	2760
tgaatgggac	atccaaactg	tatcaccccc	aaaatgtaaa	gtctcatcac	agtacatttg	2820
gtaatggcca	aaagagaaac	caaactaaat	gtccgagaat	aaaaattagt	tacaactaga	2880

342-10PCT.txt

tacacggagg	caagttttta	aaaagtgtta	aaatttttaa	atgttgcaga	atggtatcta	2940
ttggataaaa	tagtatttat	gatttattaa	gtggaaaata	cagtttaca	aataatatgg	3000
tgtgatcccg	aaaacaacat	aatcatgtgt	gtataaatgc	atagaaaaaa	atctggaaag	3060
atataaacag	atatttatag	tggctctagg	caggggatgg	aattgtagat	atttgctttt	3120
tgttttatgt	atatgtttcc	cataatgaaa	tgtattgttt	atataattaa	aaaatatacg	3180
aaactttgct	tgggggacaa	caaagcacct	catttgttaa	tttgggaaaa	tcttttatta	3240
caatctctgt	aaggagttgg	ttgctctctc	ttctgtactc	cctgattaca	taatgctctt	3300
ctgagcactt	ttatttaata	gcagaatggg	tgatatcatt	atttagttaa	ggtttcctct	3360
attatcgaac	atctgagttc	ccagtacact	agtctcccct	tatctgtggg	tttgcttcca	3420
aggtttcagt	tatgatcaac	caagatctga	aaatatttaa	tgaaaaattc	cagaaataaa	3480
acaattcata	agttttacat	tgtgcaccat	cctgctgtat	cctgtccagg	ccatgggtca	3540
tccctcttgt	tcagtgtgtc	cacactgtag	atgctcccct	gtctgttagt	cactttgtag	3600
ttggcttggg	tgtcagacct	actgtcaagg	tattgcagta	cttatgtcca	agtaacactt	3660
atttaactta	ataatggccc	ctaaacacaa	gagtagtaat	gttggcaatt	tgggtatgcc	3720
aaagaaaagt	cataaagtgc	ttcttttaag	tgaaaacca	aaagtttttg	aattagtaag	3780
gaaagaaaaa	aatccatatg	ctgaggctgc	taagatctat	gataagaatg	aatcttctac	3840
ctgtgaaatt	gtgaaggaaa	aagaaattca	cgtagtttt	gctgttgtag	ctcaaactgc	3900
aaaagttatg	gccacagtgt	ataactttta	ttaaaatata	tttgtataac	tgttcttatt	3960
ttacttttct	gtttttat	tagagacagg	gcttcattct	gtcaccag	ctggagtgc	4020
aagggtgcaat	catagctcac	tgcagcctca	aactcttttg	ctcaagtgat	cttcctgcct	4080
cagcctccca	agtagctggg	actgcagggt	tgcataccta	cgccagcta	attttttaat	4140
tttttgtgca	gatggagtct	gactctgttg	cccaggaact	cctggcctca	agtaatcctc	4200
ccgcctcggg	tttccaaaga	gctgggatta	caggcatgag	ccactgtgcc	tggctattct	4260
attttatttag	cagtaattgt	tgttaatctc	ttattgtgcc	ttatttatat	taataactta	4320
atcatagata	gatatgtata	ggaaaaaaca	ttgtatataa	agggttcagt	actatctgca	4380
gtttcagata	tccatgaggg	gtcttgaaac	gtatccccca	caggtaaggg	gggacttgta	4440
tttctctgtt	ataaatatgc	tggttattct	ccacttggtg	tgttttagtg	ccatcttctg	4500
ctcttctctg	ctagactctg	tgcctcagaa	gggtggaattt	ttcataaact	attccagctg	4560
gggtctcatg	ccagttgggt	ttgaccaatg	ggtaacacca	tcagtagatt	ggaggatgga	4620
aaaggaaaaa	aggttaggat	atgtttcacc	acctcttttc	ctgcttctgg	ctgggttctg	4680
atggtggcct	tgtcccttga	aggctcctcc	tgcaaggcag	ccctgctcca	ctgtgccagc	4740
cttactggg	ctctactaac	gtgattccct	ccccctattt	cttcaggcct	agctgtgcta	4800
actcctaggt	acctccatgt	ttcttggttc	ctttcatcca	accctaacc	taacttctat	4860
aaatagttcc	cgcaataaag	tctcttcagc	tg			4892

142/223
342-10PCT.txt

<210> 180
<211> 95
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 180

Met Arg Gly Leu Glu Thr Tyr Pro Pro Gln Val Arg Gly Asp Leu Tyr
1 5 10 15

Phe Ser Val Ile Asn Met Leu Val Ile Leu His Leu Leu Cys Phe Ser
20 25 30

Ala Ile Phe Cys Ser Ser Leu Leu Asp Ser Val Pro Gln Lys Val Glu
35 40 45

Phe Phe Ile Asn Tyr Ser Ser Trp Gly Leu Met Pro Val Gly Phe Asp
50 55 60

Gln Trp Val Thr Pro Ser Val Asp Trp Arg Met Glu Lys Glu Lys Arg
65 70 75 80

Leu Gly Tyr Val Ser Pro Pro Leu Phe Leu Leu Leu Ala Gly Phe
85 90 95

<210> 181
<211> 15
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 181
gctcaacgat tctgg

15

<210> 182
<211> 15
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 182
atgtggcctt caaag

15

<210> 183
<211> 501
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 183
atgaacagaa gcatctatga ccgacagttg ctctgtgtcc ttctagcctc gcaggagttt 60
ccagctcatg agggcagagg agatgaagag aggccgatcg acgtgagggt tgtgcaggcg 120
gccctctga ggtgtgactc cactcctcct gaggggtgctg taggagacat ctgcaaaaaa 180

342-10PCT.txt

```

gaagatgctg gcaatatgcc atcaacctca gaggggagta ttaccctga aatggctcac      240
ttcctgagga acaaacttgc tggatctagt gtacggaaac ctgattctgg gttcctttgg      300
gaaggagcat tacgggcctg gttatttctc atcctaatag ttctcaccca catcatgtgg      360
gtcccattag tacaggtatc tccgaatgct ccactcttcc attacattga gtcaattgct      420
catgaccttg ggcctccaat tggggctatt ttctgctat ccatctcctg gtctatagta      480
aaagagccaa tgagcagata a                                              501

```

<210> 184
 <211> 166
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 184

Met Asn Arg Ser Ile Tyr Asp Arg Gln Leu Leu Cys Val Leu Leu Ala
 1 5 10 15

Ser Gln Glu Phe Pro Ala His Glu Gly Arg Gly Asp Glu Glu Arg Pro
 20 25 30

Ile Asp Val Arg Val Val Gln Ala Ala Pro Leu Arg Cys Asp Ser Thr
 35 40 45

Pro Pro Glu Gly Ala Val Gly Asp Ile Cys Lys Lys Glu Asp Ala Gly
 50 55 60

Asn Met Pro Ser Thr Ser Glu Gly Ser Ile Tyr Pro Glu Met Ala His
 65 70 75 80

Phe Leu Arg Asn Lys Leu Ala Gly Ser Ser Val Arg Lys Pro Asp Ser
 85 90 95

Gly Phe Leu Trp Glu Gly Ala Leu Arg Ala Trp Leu Phe Leu Ile Leu
 100 105 110

Ile Val Leu Thr His Ile Met Trp Val Pro Leu Val Gln Val Ser Pro
 115 120 125

Asn Ala Pro Leu Phe His Tyr Ile Glu Ser Ile Ala His Asp Leu Gly
 130 135 140

Pro Pro Ile Gly Ala Ile Phe Leu Leu Ser Ile Ser Trp Ser Ile Val
 145 150 155 160

Lys Glu Pro Met Ser Arg
 165

<210> 185
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 185
ctgagggtgc tgtaggagac 20

<210> 186
<211> 15
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 186
ggccccgtaat gctcc 15

<210> 187
<211> 3978
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 187
agactagggg cgagtttggg gcaagtaact gtcagtgagg ttgcagttgg tctgggctgt 60
ttggctgtga gcgaaatagc tgccccccac ttctcacttg cacaccacgg gatactcctc 120
ctgaggctcc ggatgattca gatggactgt gaaaaacaac aagatggatg atcatatgga 180
gattgcttct aacataaatc tgcataaaaa tttttctgaa acatggctgg aatattttaag 240
gagttttttt tcagtactga ggacctccct gaagtcattc taacattgtc tttgatcagc 300
tccattggag cttttttgaa ccggcacttg gaagactttc caattcctgt ccctgtgata 360
ttattttttac ttggatgcag ttttgaagta ttaagcttta catcttcaca ggtccaaaga 420
tacgcaaacg ccatacaatg gatgagtcca gacttatatt ttctgtatatt tacaccagta 480
gttttcttta ctactgcatt tgacatggat acgtacatgc ttcaaaagtt attttggcag 540
atacttttaa tttcaattcc cggctttttg gttaattata tcttagttct ttggcatctg 600
gcatctgtaa atcaattact tttgaagcct acccaatggg tattattttc agctatcctt 660
gtgagttcag atcccatgct aaccgcagct gctataagag accttgggct ttctagaagc 720
ctcatcagtt taattaatgg agaaagtctg atgacctctg ttatatcatt aattacattt 780
actagtatta tggattttga ccaaagacta caaagtaaaa gaaaccatac cttagctgaa 840
gagatcgtgg gtggaatttg ttcatatatt atagcaagtt tcttgtttgg aattctaagt 900
tcaaaactga ttcaattttg gatgtcaact gtttttggtg atgatgtcaa tcatataagt 960
ctcatctttt caattctgta tctcatcttt tatatttttg agttagttgg aatgtcagga 1020
atattttactc tggccattgt gggacttctt ttaaattcta caagttttta agcagcaatt 1080
gaagaaacac ttcttcttga atttctgacc cttcttttaa taagccctgt tttgtctcga 1140
gttgggtcatg agttcagttg gcgctggata ttcataatgg tctgtagtga aatgaagggg 1200
atgcctaata taaacatggc ctttctgctt gcctactctg atctttatatt tggatctgac 1260

342-10PCT.txt

aaagaaaaat ctcaaatatt atttcatgga gtgttagtat gcctaataac cttgttgtc	1320
aatagattta ttttgccagt ggcagttact atactaggtc ttcgtgatgc cacatcaaca	1380
aaatataaat cggtttggtg cacatttcaa cactttcaag agctaacca gtctgcagcc	1440
tctgccctta aatttgacaa agatcttgct aatgctgatt ggaacatgat tgagaaagca	1500
attacacttg aaaaccata catgttgaac gaagaagaaa caacagaaca tcagaagggtg	1560
aaatgtccac actgtaacaa ggaaatagat gagatcttta aactgaagc aatggagctg	1620
gccaacaggc gtctcttgtc agcaciaata gcaagctacc agagacaata caggaatgag	1680
attctgtccc agagtgtgt ccaggtgttg gttggtgcag cagaaagttt tgggtgagaag	1740
aagggaaaaat gtatgagtct tgatacaata aagaattatt ctgaaagcca aaaaacagtt	1800
acctttgcta gaaaactact acttaattgg gtgtataata ccagaaagga aaaagagggc	1860
ccatcaaaat acttcttttt tcgtatatgc catacaatag tatttactga ggaatttgaa	1920
catgttggat accttgtgat attaatgaat atatttccct ttataatctc ttggatatcc	1980
cagttaaatg taatctacca cagcgaatta aaacacacta actactgttt tcttacactt	2040
tatattctag aggactact taagatagca gcaatgagga aggacttttt ttcacatgcc	2100
tggaacatat tcgagttagc aattacatta attggcatct tacatgtaat acttattgaa	2160
atagacacca ttaagtatat ttttaatgag actgaagtaa tagtctttat aaaagttggt	2220
caattttttc gtatactacg catttttcaag ctcatagcac caaagttgct gcaaataata	2280
gataaaagaa tgagtcacat gaagaccttt tgggtatggaa tactaaaagg ctatgtccaa	2340
ggcgaagcag acataatgac cataattgat cagattacaa gttctaaaca gattaaacag	2400
atgttattaa agcaagtgat aaggaatatg gaacatgcta taaaagagct aggctactta	2460
gagtatgatc acccagaaat tgctgtcact gtgaaaacaa aggaagaaat taatgttatg	2520
ctcaatatgg ctacagaaat tcttaaggct tttggcttaa aaggaattat tagtaaaact	2580
gaagggtgctg gaattaataa gttaatcatg gccaaaaaga aagagggtgct tgattctcaa	2640
tctattatca ggcctcttac tgttgaagaa gttctatatc atattccgtg gctagataaa	2700
aacaaagatt atataaactt cattcaggaa aaagccaaag ttgtaacatt tgattgtgga	2760
aatgatatat ttgaagaagg tgatgagccc aaaggaatct atatcattat ttcaggcatg	2820
gtaaagcttg aaaaatcaaa gccaggttta gggattgatc aaatgggtgga gtcaaaggag	2880
aaagattttc cgataattga cacagactat atgctcagtg gagaaataat aggagagata	2940
aactgcttaa ctaatgaacc tatgaaatat tctgccacct gcaaaactgt agtggagaca	3000
tgttttattc ccaaaactca cttgtatgat gcttttgagc aatgctctcc tctcattaaa	3060
caaaaaatgt ggctaaaact tggactcgct attacagcca gaaaaatcag agaacactta	3120
tcttatgagg attggaacta caatatgcaa ctaaagctct ctaatattta tgtagtagat	3180
ataccaatga gtacaaaac tgatatttat gatgaaaatc taatctatgt taccctcata	3240
catggagctg tagaagattg tctgttacga aaaacttata gagcaccttt cttaattcct	3300

342-10PCT.txt

ataacatgcc atcagatata aagtattgaa gatttcacaa aagtagtgat tattcaaact.	3360
ccgattaaca tgaaaacatt cagaaggaat attagaaagt ttgttcctaa acataaaagt	3420
tatcttacac caggattaat aggttcagtt ggaacattgg aagaaggcat tcaagaagaa	3480
agaaatgtta aggaggatgg agcacacagt gccgccactg ccaggagtcc ccagccttg	3540
tccctgctgg ggacaaagtt caactgtaag gagtccccta gaataaacct aaggaaagtc	3600
aggaaagagt aagactgtta agaagaccga agcatgtatt aatgctgtgg ctatgagagg	3660
cctcctgctg cagaaacaca cttccctaca tcaagaagga gtaacttcag gttggatcct	3720
gtgtggatga tcttggtgct aagcagaaaa gaaatttgga ccttgaaacc agcagttcaa	3780
catatatact ttttgcaaaa tttccttgat ttaaaatatt tgttatttta aatatacaaa	3840
acattttaga aaatcttaga gtaaatttta gtcttaaagc cagaaaataa gtttatagcc	3900
atctagatat tttgcatatt gctcttacag caataatggt ttggttcact ttatgaaaaa	3960
taaaatgtat taaaatat	3978

<210> 188
 <211> 1129
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 188

Met	Ala	Gly	Ile	Phe	Lys	Glu	Phe	Phe	Phe	Ser	Thr	Glu	Asp	Leu	Pro
1				5					10					15	
Glu	Val	Ile	Leu	Thr	Leu	Ser	Leu	Ile	Ser	Ser	Ile	Gly	Ala	Phe	Leu
			20					25					30		
Asn	Arg	His	Leu	Glu	Asp	Phe	Pro	Ile	Pro	Val	Pro	Val	Ile	Leu	Phe
		35					40					45			
Leu	Leu	Gly	Cys	Ser	Phe	Glu	Val	Leu	Ser	Phe	Thr	Ser	Ser	Gln	Val
	50					55					60				
Gln	Arg	Tyr	Ala	Asn	Ala	Ile	Gln	Trp	Met	Ser	Pro	Asp	Leu	Phe	Phe
65					70					75				80	
Arg	Ile	Phe	Thr	Pro	Val	Val	Phe	Phe	Thr	Thr	Ala	Phe	Asp	Met	Asp
				85					90					95	
Thr	Tyr	Met	Leu	Gln	Lys	Leu	Phe	Trp	Gln	Ile	Leu	Leu	Ile	Ser	Ile
			100					105					110		
Pro	Gly	Phe	Leu	Val	Asn	Tyr	Ile	Leu	Val	Leu	Trp	His	Leu	Ala	Ser
		115					120					125			
Val	Asn	Gln	Leu	Leu	Leu	Lys	Pro	Thr	Gln	Trp	Leu	Leu	Phe	Ser	Ala
	130					135					140				

342-10PCT.txt

Ile Leu Val Ser Ser Asp Pro Met Leu Thr Ala Ala Ala Ile Arg Asp
 145 150 155 160
 Leu Gly Leu Ser Arg Ser Leu Ile Ser Leu Ile Asn Gly Glu Ser Leu
 165 170 175
 Met Thr Ser Val Ile Ser Leu Ile Thr Phe Thr Ser Ile Met Asp Phe
 180 185 190
 Asp Gln Arg Leu Gln Ser Lys Arg Asn His Thr Leu Ala Glu Glu Ile
 195 200 205
 Val Gly Gly Ile Cys Ser Tyr Ile Ile Ala Ser Phe Leu Phe Gly Ile
 210 215 220
 Leu Ser Ser Lys Leu Ile Gln Phe Trp Met Ser Thr Val Phe Gly Asp
 225 230 235 240
 Asp Val Asn His Ile Ser Leu Ile Phe Ser Ile Leu Tyr Leu Ile Phe
 245 250 255
 Tyr Ile Cys Glu Leu Val Gly Met Ser Gly Ile Phe Thr Leu Ala Ile
 260 265 270
 Val Gly Leu Leu Leu Asn Ser Thr Ser Phe Lys Ala Ala Ile Glu Glu
 275 280 285
 Thr Leu Leu Leu Glu Phe Leu Thr Leu Leu Leu Ile Ser Pro Val Leu
 290 295 300
 Ser Arg Val Gly His Glu Phe Ser Trp Arg Trp Ile Phe Ile Met Val
 305 310 315 320
 Cys Ser Glu Met Lys Gly Met Pro Asn Ile Asn Met Ala Leu Leu Leu
 325 330 335
 Ala Tyr Ser Asp Leu Tyr Phe Gly Ser Asp Lys Glu Lys Ser Gln Ile
 340 345 350
 Leu Phe His Gly Val Leu Val Cys Leu Ile Thr Leu Val Val Asn Arg
 355 360 365
 Phe Ile Leu Pro Val Ala Val Thr Ile Leu Gly Leu Arg Asp Ala Thr
 370 375 380
 Ser Thr Lys Tyr Lys Ser Val Cys Cys Thr Phe Gln His Phe Gln Glu
 385 390 395 400
 Leu Thr Lys Ser Ala Ala Ser Ala Leu Lys Phe Asp Lys Asp Leu Ala
 405 410 415

342-10PCT.txt

Asn Ala Asp Trp Asn Met Ile Glu Lys Ala Ile Thr Leu Glu Asn Pro
 420 425 430
 Tyr Met Leu Asn Glu Glu Glu Thr Thr Glu His Gln Lys Val Lys Cys
 435 440 445
 Pro His Cys Asn Lys Glu Ile Asp Glu Ile Phe Asn Thr Glu Ala Met
 450 455 460
 Glu Leu Ala Asn Arg Arg Leu Leu Ser Ala Gln Ile Ala Ser Tyr Gln
 465 470 475 480
 Arg Gln Tyr Arg Asn Glu Ile Leu Ser Gln Ser Ala Val Gln Val Leu
 485 490 495
 Val Gly Ala Ala Glu Ser Phe Gly Glu Lys Lys Gly Lys Cys Met Ser
 500 505 510
 Leu Asp Thr Ile Lys Asn Tyr Ser Glu Ser Gln Lys Thr Val Thr Phe
 515 520 525
 Ala Arg Lys Leu Leu Leu Asn Trp Val Tyr Asn Thr Arg Lys Glu Lys
 530 535 540
 Glu Gly Pro Ser Lys Tyr Phe Phe Phe Arg Ile Cys His Thr Ile Val
 545 550 555 560
 Phe Thr Glu Glu Phe Glu His Val Gly Tyr Leu Val Ile Leu Met Asn
 565 570 575
 Ile Phe Pro Phe Ile Ile Ser Trp Ile Ser Gln Leu Asn Val Ile Tyr
 580 585 590
 His Ser Glu Leu Lys His Thr Asn Tyr Cys Phe Leu Thr Leu Tyr Ile
 595 600 605
 Leu Glu Ala Leu Leu Lys Ile Ala Ala Met Arg Lys Asp Phe Phe Ser
 610 615 620
 His Ala Trp Asn Ile Phe Glu Leu Ala Ile Thr Leu Ile Gly Ile Leu
 625 630 635 640
 His Val Ile Leu Ile Glu Ile Asp Thr Ile Lys Tyr Ile Phe Asn Glu
 645 650 655
 Thr Glu Val Ile Val Phe Ile Lys Val Val Gln Phe Phe Arg Ile Leu
 660 665 670
 Arg Ile Phe Lys Leu Ile Ala Pro Lys Leu Leu Gln Ile Ile Asp Lys
 675 680 685

342-10PCT.txt

Arg Met Ser His Gln Lys Thr Phe Trp Tyr Gly Ile Leu Lys Gly Tyr
690 695 700

Val Gln Gly Glu Ala Asp Ile Met Thr Ile Ile Asp Gln Ile Thr Ser
705 710 715 720

Ser Lys Gln Ile Lys Gln Met Leu Leu Lys Gln Val Ile Arg Asn Met
725 730 735

Glu His Ala Ile Lys Glu Leu Gly Tyr Leu Glu Tyr Asp His Pro Glu
740 745 750

Ile Ala Val Thr Val Lys Thr Lys Glu Glu Ile Asn Val Met Leu Asn
755 760 765

Met Ala Thr Glu Ile Leu Lys Ala Phe Gly Leu Lys Gly Ile Ile Ser
770 775 780

Lys Thr Glu Gly Ala Gly Ile Asn Lys Leu Ile Met Ala Lys Lys Lys
785 790 795 800

Glu Val Leu Asp Ser Gln Ser Ile Ile Arg Pro Leu Thr Val Glu Glu
805 810 815

Val Leu Tyr His Ile Pro Trp Leu Asp Lys Asn Lys Asp Tyr Ile Asn
820 825 830

Phe Ile Gln Glu Lys Ala Lys Val Val Thr Phe Asp Cys Gly Asn Asp
835 840 845

Ile Phe Glu Glu Gly Asp Glu Pro Lys Gly Ile Tyr Ile Ile Ile Ser
850 855 860

Gly Met Val Lys Leu Glu Lys Ser Lys Pro Gly Leu Gly Ile Asp Gln
865 870 875 880

Met Val Glu Ser Lys Glu Lys Asp Phe Pro Ile Ile Asp Thr Asp Tyr
885 890 895

Met Leu Ser Gly Glu Ile Ile Gly Glu Ile Asn Cys Leu Thr Asn Glu
900 905 910

Pro Met Lys Tyr Ser Ala Thr Cys Lys Thr Val Val Glu Thr Cys Phe
915 920 925

Ile Pro Lys Thr His Leu Tyr Asp Ala Phe Glu Gln Cys Ser Pro Leu
930 935 940

Ile Lys Gln Lys Met Trp Leu Lys Leu Gly Leu Ala Ile Thr Ala Arg
945 950 955 960

342-10PCT.txt

<400> 190
tcaaattgcag tagtaaagaa aac

23

<210> 191
<211> 2898
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 191
atgtgggtgc ggtgtgcact cctggttgca cgcgactgtg gctgtgctga gcgcgtgtgc 60
ccgtctgttg tgcgtgaccg cgtgtgtgtt gtgggggcgg ggaaaattca tacaaaagaa 120
aaaaatatag cacatctctt ggaaatgaaa tacttcaagt ttaatatctc tcttgctaata 180
gcagaattta tcagccaaga cagctggctg gcctgggtgg ggtttgttaa agttgtcaag 240
tataaggcct actgtaagag ataccaagtg acttttagaa gacagtgtga gggtaaaact 300
gattactatg cttggaaca cttagtggta caggataaaa ataagtctaa cacacacaaa 360
tacagaatga ttatttgtgt gataaataca gataccattt gtgagatggc ttatgccccat 420
atagaatggg acatgatagt ctgtgcagct tatgcacacg aacttccaaa atacggtgta 480
aaggttggcc tgacaaatga tgctgcagca tgttgtactg gcctgctgct ggcatgcagg 540
cttctcagta ggtttggcat ggacaagatc tataaaggcc aagtggaggt aaccagagat 600
gaataacaac tgggaagcac tgatggtcag ccagggtgcct ttacctgctg tttggatgca 660
ggccttgcca gaaccaccac tgacaataaaa gtttttgggg ctctgagagt gctgtggatg 720
gaggtttctc tatccctcac agtgcctaac gattccctga gtaaagggaa gcctggcccc 780
aggaaggagc agctgcctgc aagagggagc ctgagccgtg gagtcctggg agcctttgag 840
gtgggcagcc agggcgtgga ggagcagca agcccaaacg gtcaatacgg gccagctgg 900
ggcctggcgg cggagggcac ggagggagct agggcacagg caccaaagcg ggatttgtcc 960
tatagcagga ctgactctca cagagactgt tctcctgtct gtcacaacat gtccctgagg 1020
ggtcaccttg tccccagaa gccctcaaag gagaagcagg gacagcagaa actggacagc 1080
aagttttatg agagctgggc cacagccttg ctcacagcta tattcccggg gcttggcatc 1140
ttggtgcttg ttgaatcttt gctgatgaat gacccaatgc gtgaatgcat cctcagcacc 1200
tctggcttct cagggcctcg cgccaggctc ctgggggtcc tggccctggg cgggcttcct 1260
ctccatcttg gtgcacctgt tattgtaatg gcgtggattg tccttgcttt gctattcaca 1320
cggagcagga ccagggtgta tcctgcagac gtgctgcccc ctggtgcatt tgagaagact 1380
cgcatgcatg cactgcccc gcctcttggg ttgactttag atgacggtga agtgatcacc 1440
acaagattgc tcaatgatgc ttctgtgcaa aaagtcgtgg tccggatatc tgaatcctcc 1500
tcctgcctcc acaatgggct gctatccggg aacggctgtg aggtccatta ccgcagggcg 1560
aggctcttcc aggacgtca gatgcctgct cagagcccag cttatcgggg ggatctgcga 1620
gctcctgtca acgcccctgag aattcagaac cggagtcagc tcagcccagg tggaaagatc 1680
aagtggcggc agcacaggca gctggaaggt acccacagaa agaaatcgag cactatgttc 1740

342-10PCT.txt

```

agaaagatcc actccatctt taactccagc ccacagagaa agacggcggc cgagagcccc 1800
ttctacgaag gagccagccc cgcagtgaag ctgattcgaa gcagttccat gtatgtggtc 1860
ggggaccacg gggagaaatt cagcaggtcc tttaaagaagt acaaaagcac cagtagcatg 1920
gacaccagcc tgtactacct gcggcaggag gaggaccggg cgtggatgta ttcgcgcacc 1980
caggactgcc tgcagtacct gcaggagctg ctggccttgc gcaaaaaata tctcagcagc 2040
ttcagtgatc tgaagcccca ccgcaccag gggatttcct caacctcctc caaatcctcc 2100
aaggaggagg aaaagactcc tgtccggtct actcccaaag aaataaagaa agcaacccca 2160
aagaaatact cgcagttcag tgctgatgtg gccgaggcca ttgccttctt tgactccatc 2220
attgcagagc tggatacaga gagacgaccc cgggctgctg aggccagcct gccaaatgaa 2280
gatgtggact ttgacgtggc caccagctcc agggagcaca gcttgcatc taactggatc 2340
ctgcgggcac cgcgcagaca ctccgaggat atcgctgccc aactgtgca tactgtagac 2400
ggccagtttc gaaggagcac cgagcacagg accgtgggca ctcagaggag actcgagagg 2460
caccatttt atttgccc aa ggctgtggaa ggggccttca acacctggaa atttaagccc 2520
aaagcctgca aaaaagacct ggggagctcc agacagatcc ttttcaactt ctcaggagaa 2580
gatatggagt gggatgcaga gctctttgcg ttggagcccc agttgtctcc tggggaggac 2640
tactatgaga cagagaaccc caaaggacag tggctgcttc gagaaagact ttgggagcgg 2700
acgactgggt ccctgagaag ctgtccgctt tcagcgagc atgaggtatt tggtagagtt 2760
gaaaatgcc attgtaacac agtcaacca ctcagcacac tgcctgctgg tgccgtgcc 2820
gtgccaaaca gacctgtggc ttcccagggg acaggtctca ggacactctc agagcttgag 2880
tttctctgcg tgggctga 2898

```

<210> 192
 <211> 965
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 192

Met Trp Val Arg Cys Ala Leu Leu Val Ala Arg Asp Cys Gly Cys Ala
 1 5 10 15

Glu Arg Val Cys Pro Ser Val Val Arg Asp Arg Val Cys Val Val Gly
 20 25 30

Ala Gly Lys Ile His Thr Lys Glu Lys Asn Ile Ala His Leu Leu Glu
 35 40 45

Met Lys Tyr Phe Lys Phe Asn Ile Ser Leu Ala Asn Ala Glu Phe Ile
 50 55 60

Ser Gln Asp Ser Trp Leu Ala Trp Val Gly Phe Val Lys Val Val Lys
 65 70 75 80

342-10PCT.txt

Tyr Lys Ala Tyr Cys Lys Arg Tyr Gln Val Thr Phe Arg Arg Gln Cys
 85 90 95
 Glu Gly Lys Thr Asp Tyr Tyr Ala Trp Lys His Leu Val Val Gln Asp
 100 105 110
 Lys Asn Lys Ser Asn Thr His Lys Tyr Arg Met Ile Ile Cys Val Ile
 115 120 125
 Asn Thr Asp Thr Ile Cys Glu Met Ala Tyr Ala His Ile Glu Trp Asp
 130 135 140
 Met Ile Val Cys Ala Ala Tyr Ala His Glu Leu Pro Lys Tyr Gly Val
 145 150 155 160
 Lys Val Gly Leu Thr Asn Asp Ala Ala Ala Cys Cys Thr Gly Leu Leu
 165 170 175
 Leu Ala Cys Arg Leu Leu Ser Arg Phe Gly Met Asp Lys Ile Tyr Lys
 180 185 190
 Gly Gln Val Glu Val Thr Arg Asp Glu Tyr Asn Val Gly Ser Thr Asp
 195 200 205
 Gly Gln Pro Gly Ala Phe Thr Cys Cys Leu Asp Ala Gly Leu Ala Arg
 210 215 220
 Thr Thr Thr Asp Asn Lys Val Phe Gly Ala Leu Arg Val Leu Trp Met
 225 230 235 240
 Glu Val Ser Leu Ser Leu Thr Val Pro Asn Asp Ser Leu Ser Lys Gly
 245 250 255
 Lys Pro Gly Pro Arg Lys Glu Gln Leu Pro Ala Arg Gly Ser Leu Ser
 260 265 270
 Arg Gly Val Leu Gly Ala Phe Glu Val Gly Ser Gln Gly Val Glu Ala
 275 280 285
 Ala Ala Ser Pro Asn Gly Gln Tyr Gly Pro Ser Trp Gly Leu Ala Ala
 290 295 300
 Glu Gly Thr Glu Gly Ala Arg Pro Gln Ala Pro Lys Arg Asp Leu Ser
 305 310 315 320
 Tyr Ser Arg Thr Asp Ser His Arg Asp Cys Ser Pro Val Cys His Asn
 325 330 335
 Met Ser Leu Arg Gly His Leu Val Pro Lys Lys Pro Ser Lys Glu Lys
 340 345 350

342-10PCT.txt

Gln Gly Gln Gln Lys Leu Asp Ser Lys Phe Tyr Glu Ser Trp Ala Thr
 355 360 365

Ala Leu Leu Thr Ala Ile Phe Pro Val Leu Gly Ile Leu Val Leu Val
 370 375 380

Glu Ser Leu Leu Met Asn Asp Pro Met Arg Glu Cys Ile Leu Ser Thr
 385 390 395 400

Ser Gly Phe Ser Gly Pro Arg Ala Arg Leu Leu Gly Val Leu Ala Leu
 405 410 415

Gly Gly Leu Pro Leu His Leu Gly Ala Pro Val Ile Val Met Ala Trp
 420 425 430

Ile Val Leu Ala Leu Leu Phe Thr Arg Ser Arg Thr Arg Ala Asp Pro
 435 440 445

Ala Asp Val Leu Pro Pro Gly Ala Phe Glu Lys Thr Arg Met His Ala
 450 455 460

Leu Pro Pro Pro Leu Gly Leu Thr Leu Asp Asp Gly Glu Val Ile Thr
 465 470 475 480

Thr Arg Leu Leu Thr Asp Ala Ser Val Gln Lys Val Val Val Arg Ile
 485 490 495

Ser Glu Ser Ser Ser Cys Leu His Asn Gly Leu Leu Ser Gly Asn Gly
 500 505 510

Cys Glu Val His Tyr Arg Arg Ala Arg Leu Phe Gln Asp Ala Gln Met
 515 520 525

Pro Ala Gln Ser Pro Ala Tyr Arg Gly Asp Leu Arg Ala Pro Val Asn
 530 535 540

Ala Leu Arg Ile Gln Asn Arg Ser Gln Leu Ser Pro Gly Gly Lys Ile
 545 550 555 560

Lys Trp Arg Gln His Arg Gln Leu Glu Gly Thr His Arg Lys Lys Ser
 565 570 575

Ser Thr Met Phe Arg Lys Ile His Ser Ile Phe Asn Ser Ser Pro Gln
 580 585 590

Arg Lys Thr Ala Ala Glu Ser Pro Phe Tyr Glu Gly Ala Ser Pro Ala
 595 600 605

Val Lys Leu Ile Arg Ser Ser Ser Met Tyr Val Val Gly Asp His Gly
 610 615 620

155/223

342-10PCT.txt

Glu Lys Phe Ser Glu Ser Leu Lys Lys Tyr Lys Ser Thr Ser Ser Met
 625 630 635 640

Asp Thr Ser Leu Tyr Tyr Leu Arg Gln Glu Glu Asp Arg Ala Trp Met
 645 650 655

Tyr Ser Arg Thr Gln Asp Cys Leu Gln Tyr Leu Gln Glu Leu Leu Ala
 660 665 670

Leu Arg Lys Lys Tyr Leu Ser Ser Phe Ser Asp Leu Lys Pro His Arg
 675 680 685

Thr Gln Gly Ile Ser Ser Thr Ser Ser Lys Ser Ser Lys Gly Gly Lys
 690 695 700

Lys Thr Pro Val Arg Ser Thr Pro Lys Glu Ile Lys Lys Ala Thr Pro
 705 710 715 720

Lys Lys Tyr Ser Gln Phe Ser Ala Asp Val Ala Glu Ala Ile Ala Phe
 725 730 735

Phe Asp Ser Ile Ile Ala Glu Leu Asp Thr Glu Arg Arg Pro Arg Ala
 740 745 750

Ala Glu Ala Ser Leu Pro Asn Glu Asp Val Asp Phe Asp Val Ala Thr
 755 760 765

Ser Ser Arg Glu His Ser Leu His Ser Asn Trp Ile Leu Arg Ala Pro
 770 775 780

Arg Arg His Ser Glu Asp Ile Ala Ala His Thr Val His Thr Val Asp
 785 790 795 800

Gly Gln Phe Arg Arg Ser Thr Glu His Arg Thr Val Gly Thr Gln Arg
 805 810 815

Arg Leu Glu Arg His Pro Ile Tyr Leu Pro Lys Ala Val Glu Gly Ala
 820 825 830

Phe Asn Thr Trp Lys Phe Lys Pro Lys Ala Cys Lys Lys Asp Leu Gly
 835 840 845

Ser Ser Arg Gln Ile Leu Phe Asn Phe Ser Gly Glu Asp Met Glu Trp
 850 855 860

Asp Ala Glu Leu Phe Ala Leu Glu Pro Gln Leu Ser Pro Gly Glu Asp
 865 870 875 880

Tyr Tyr Glu Thr Glu Asn Pro Lys Gly Gln Trp Leu Leu Arg Glu Arg
 885 890 895

342-10PCT.txt

Leu Trp Glu Arg Thr Thr Gly Ser Leu Arg Ser Cys Pro Leu Ser Ala
 900 905 910

Gln His Glu Val Phe Gly Arg Val Glu Asn Ala Asn Cys Asn Thr Val
 915 920 925

Asn Pro Leu Ser Thr Leu Pro Ala Gly Ala Val Pro Val Pro Asn Arg
 930 935 940

Pro Val Ala Ser Gln Gly Thr Gly Leu Arg Thr Leu Ser Glu Leu Glu
 945 950 955 960

Phe Leu Cys Val Gly
 965

<210> 193
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 193
 cgagaggcac cccatttatt tg

22

<210> 194
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 194
 ttctctgtct catagtagtc ctcccc

26

<210> 195
 <211> 1363
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 195
 aacaggcccc atgctgctct ggacggctgt gctgctcttt ggtaagtcaa cgagcatggg 60
 catccccctct tggagcacta aggaccttcc ctgtgttggg aaaactgtct ggctgtacct 120
 ccaagccttg ccaaaccctg tgtttgaagg agatgccctg actctgcat gtcagggatg 180
 gaagaataca cactgtctc aggtgaagtt ctacagagat ggaaaattcc ttcatttctc 240
 taaggaaaac cagactctgt ccatgggagc agcaacagt cagagccgtg gccagtacag 300
 ctgctctggg caggtgatgt atattccaca gacattcaca caaacttcag agactgccat 360
 ggttcaagtc caagagctgt ttccacctcc tgtgctgagt gccatcccc ctctgagcc 420
 ccgagagggt agcctggtga ccctgagatg tcagacaaag ctgcaccccc tgaggtcagc 480
 cttgaggctc cttttctct tccacaagga cggccacacc ttgcaggaca ggggccctca 540

342-10PCT.txt

```

cccagaactc tgcattccgg gagccaagga gggagactct gggctttact ggtgtgaggt    600
ggcccctgag ggtggccagg tccagaagca gagccccag ctggagggtca gagtgcaggc    660
tcctgtatcc cgtcctgtgc tactctgca ccacgggcct gctgaccctg ctgtggggga    720
catggtgcag ctctctgtg aggcacagag gggctcccct ccgatcctgt attccttcta    780
ccttgatgag aagattgtgg ggaaccactc agctccctgt ggtggaacca cctccctcct    840
cttcccagtg aagtcagaac aggatgctgg gaactactcc tgcgaggctg agaacagtgt    900
ctccagagag aggagtgagc ccaagaagct gtctctgaag ggttctcaag tcttgttcac    960
tcccgccagc aactggctgg ttccttggtc tcctgcgagc ctgcttggtc tgatggttat   1020
tgctgctgca cttctggttt atgtgagatc ctggagaaaa gctgggcccc ttccatccca   1080
gataaccacc acagctccag gtggagagca gtgcccacta tatgccaacg tgcattacca   1140
gaaagggaaa gatgaagggt ttgtctactc tgtggtgcat agaacctcaa agaggagtga   1200
agccaggtct gctgagttca ccgtggggag aaagcacaaa gcttcaccca aattccaccc   1260
caccctggat ctccacacca agcggctcag ggtaaatggt cgagttcagg aagcttatgt   1320
ggccttggtc aacacctgct ccctcacccc cagcctgaag tga                       1363

```

<210> 196
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 196

Met Leu Leu Trp Thr Ala Val Leu Leu Phe Gly Lys Ser Thr Ser Met
1 5 10 15

Gly Ile Pro Ser Trp Ser Thr Lys Asp Leu Pro Cys Val Gly Lys Thr
20 25 30

Val Trp Leu Tyr Leu Gln Ala Trp Pro Asn Pro Val Phe Glu Gly Asp
35 40 45

Ala Leu Thr Leu Arg Cys Gln Gly Trp Lys Asn Thr Pro Leu Ser Gln
50 55 60

Val Lys Phe Tyr Arg Asp Gly Lys Phe Leu His Phe Ser Lys Glu Asn
65 70 75 80

Gln Thr Leu Ser Met Gly Ala Ala Thr Val Gln Ser Arg Gly Gln Tyr
85 90 95

Ser Cys Ser Gly Gln Val Met Tyr Ile Pro Gln Thr Phe Thr Gln Thr
100 105 110

Ser Glu Thr Ala Met Val Gln Val Gln Glu Leu Phe Pro Pro Val
115 120 125

342-10PCT.txt

Leu Ser Ala Ile Pro Ser Pro Glu Pro Arg Glu Gly Ser Leu Val Thr
 130 135 140
 Leu Arg Cys Gln Thr Lys Leu His Pro Leu Arg Ser Ala Leu Arg Leu
 145 150 155 160
 Leu Phe Ser Phe His Lys Asp Gly His Thr Leu Gln Asp Arg Gly Pro
 165 170 175
 His Pro Glu Leu Cys Ile Pro Gly Ala Lys Glu Gly Asp Ser Gly Leu
 180 185 190
 Tyr Trp Cys Glu Val Ala Pro Glu Gly Gly Gln Val Gln Lys Gln Ser
 195 200 205
 Pro Gln Leu Glu Val Arg Val Gln Ala Pro Val Ser Arg Pro Val Leu
 210 215 220
 Thr Leu His His Gly Pro Ala Asp Pro Ala Val Gly Asp Met Val Gln
 225 230 235 240
 Leu Leu Cys Glu Ala Gln Arg Gly Ser Pro Pro Ile Leu Tyr Ser Phe
 245 250 255
 Tyr Leu Asp Glu Lys Ile Val Gly Asn His Ser Ala Pro Cys Gly Gly
 260 265 270
 Thr Thr Ser Leu Leu Phe Pro Val Lys Ser Glu Gln Asp Ala Gly Asn
 275 280 285
 Tyr Ser Cys Glu Ala Glu Asn Ser Val Ser Arg Glu Arg Ser Glu Pro
 290 295 300
 Lys Lys Leu Ser Leu Lys Gly Ser Gln Val Leu Phe Thr Pro Ala Ser
 305 310 315 320
 Asn Trp Leu Val Pro Trp Leu Pro Ala Ser Leu Leu Gly Leu Met Val
 325 330 335
 Ile Ala Ala Ala Leu Leu Val Tyr Val Arg Ser Trp Arg Lys Ala Gly
 340 345 350
 Pro Leu Pro Ser Gln Ile Pro Pro Thr Ala Pro Gly Gly Glu Gln Cys
 355 360 365
 Pro Leu Tyr Ala Asn Val His His Gln Lys Gly Lys Asp Glu Gly Val
 370 375 380
 Val Tyr Ser Val Val His Arg Thr Ser Lys Arg Ser Glu Ala Arg Ser
 385 390 395 400

342-10PCT.txt

Ala Glu Phe Thr Val Gly Arg Lys His Lys Ala Ser Pro Lys Phe His
 405 410 415

Pro Thr Leu Asp Leu His Thr Lys Arg Leu Arg Val Asn Gly Arg Val
 420 425 430

Gln Glu Ala Tyr Val Ala Leu Val Asn Thr Cys Ser Leu Thr Pro Ser
 435 440 445

Leu Lys
 450

<210> 197
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 197
 gtcagggatg gaagaatac 19

<210> 198
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 198
 acaggagggtg gaaacagc 18

<210> 199
 <211> 534
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 199
 acaattgtgt cttcttccag atgtcatcgc tataaggagt ggggctttca tcacctcctt 60
 gacgtaggat gtgtacatgg ctctccaggt cagagttgct ccaagcaagg ttgttttgca 120
 gaagtttctt ctatgtgtca ttcttttcta cactgtgtac tatgtgtccc tgagcatggg 180
 ctgcgtgatg tttgagggtgc atgagttgaa tgtcctggct ccatttgatt tcaaaacaaa 240
 tccctcatgg ctcaacataa actataaagt tcttttagtt tcaacagagg tcacctactt 300
 tgtttgtgga ttgttttttg ttccagttgt ggaagaatgg gtttgggatt atgctatttc 360
 agtcactatt cttcatgttg ccatcacttc aactgttatg ttggaattcc ccttgacatc 420
 acattggtgg gctgctttag gtatatcaaa attgcttggt tagattctct aatgcacaga 480
 aataatgtta aatagaataa ctgtggaaat atattttatt ttctcataga tttt 534

<210> 200
 <211> 128
 <212> PRT

342-10PCT.txt

<213> Homo sapiens

<400> 200

Met Ala Leu Gln Val Arg Val Ala Pro Ser Lys Val Val Leu Gln Lys
 1 5 10 15

Phe Leu Leu Cys Val Ile Leu Phe Tyr Thr Val Tyr Tyr Val Ser Leu
 20 25 30

Ser Met Gly Cys Val Met Phe Glu Val His Glu Leu Asn Val Leu Ala
 35 40 45

Pro Phe Asp Phe Lys Thr Asn Pro Ser Trp Leu Asn Ile Asn Tyr Lys
 50 55 60

Val Leu Leu Val Ser Thr Glu Val Thr Tyr Phe Val Cys Gly Leu Phe
 65 70 75 80

Phe Val Pro Val Val Glu Glu Trp Val Trp Asp Tyr Ala Ile Ser Val
 85 90 95

Thr Ile Leu His Val Ala Ile Thr Ser Thr Val Met Leu Glu Phe Pro
 100 105 110

Leu Thr Ser His Trp Trp Ala Ala Leu Gly Ile Ser Lys Leu Leu Val
 115 120 125

<210> 201

<211> 20

<212> DNA

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> oligonukleotid

<400> 201

tcaaacatca cgcagcccat

20

<210> 202

<211> 22

<212> DNA

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> oligonukleotid

<400> 202

tggggctttc atcacctcct tg

22

<210> 203

<211> 615

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 203

ggggatgtga tgtcaggcctt gattgtgggc atattattgg tgccccagtc cattgcttat

60

342-10PCT.txt

```

tccctgctgg ctggccaaga acctgtctat ggtctgtaca catctttttt tgccagcatc 120
atattttttc tcttggttac ctcccgtcac atctctgtgg gcatttttgg agtactgtgc 180
cttatgattg gtgagacagt tgaccgagaa ctacagaaag ctggctatga caatgcccat 240
agtgtcctt ccttaggaat ggtttcaa atggagcacat tattaaatca tacatcagac 300
aggatatgtg aaaaagttg ctatgcaatt atggttgga gcactgtaac ctttatagct 360
ggagtttatc agtgattgtt ttgttaatgt ggaagcaaca ttttctatga ttaatctgct 420
gttacctgtt ttgactgagc tactacaaaa agaaaaatca ctgaattgct atgggtttct 480
gaaatatcca aaaaattaac ctgaagcagg gggaaaaatg acatcacacc attagcaggt 540
attgtgtgaa acttctaaaa atgaaactga ctttatctg acttattagg aataaatact 600
ctctaataaa ctctc 615

```

<210> 204
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 204

Met Ser Gly Leu Ile Val Gly Ile Leu Leu Val Pro Gln Ser Ile Ala
 1 5 10 15

Tyr Ser Leu Leu Ala Gly Gln Glu Pro Val Tyr Gly Leu Tyr Thr Ser
 20 25 30

Phe Phe Ala Ser Ile Ile Tyr Phe Leu Leu Gly Thr Ser Arg His Ile
 35 40 45

Ser Val Gly Ile Phe Gly Val Leu Cys Leu Met Ile Gly Glu Thr Val
 50 55 60

Asp Arg Glu Leu Gln Lys Ala Gly Tyr Asp Asn Ala His Ser Ala Pro
 65 70 75 80

Ser Leu Gly Met Val Ser Asn Gly Ser Thr Leu Leu Asn His Thr Ser
 85 90 95

Asp Arg Ile Cys Asp Lys Ser Cys Tyr Ala Ile Met Val Gly Ser Thr
 100 105 110

Val Thr Phe Ile Ala Gly Val Tyr Gln
 115 120

<210> 205
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

342-10PCT.txt

<400> 205
taaatacatc atcagacagg 20

<210> 206
<211> 20
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 206
aaaacaggta acagcagatt 20

<210> 207
<211> 513
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 207
atggcgggcg cgcgtctcgc gagaattcgg cccgtcgggc tccaagcccc gcgcctggcg 60
tcggagggaa agactcgagc cgaaagcccc atctctgacc ctagcaactc atacccttct 120
ggcttcctt tagcaaagcg cctggacgtc atccccctt cagatacccc aggcctcgtc 180
ctggccactg gcttgactat tgcaggagag cctgataaga tgggacacgg ctccaccttg 240
cattcagcaa gtcgttatcc tgcaactacg atgcaccagg aagaggatgt ggtgaggcca 300
gcttttccat atgcagttag gcatcgaagg gaagatctgc tgtacctaag tgggggtgggc 360
atttcatttt tagggaccgt ctttggttaa ataatttggg acctcataaa gcctccagcc 420
attcctgatac aggacatagc ttacaacagc agcctgggtgc ccataacctg gacagcctgg 480
agtgaagtca cactcccaga cttgatgttc taa 513

<210> 208
<211> 170
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 208
Met Ala Ala Ala Ala Leu Ala Arg Ile Arg Pro Val Gly Leu Gln Ala
1 5 10 15
Arg Arg Leu Ala Ser Glu Gly Lys Thr Arg Ala Glu Ser Pro Ile Ser
20 25 30
Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Pro Ser Gly Phe Pro Leu Ala Lys Arg Leu
35 40 45
Asp Val Ile Pro Ser Ser Asp Thr Pro Gly Leu Val Leu Ala Thr Gly
50 55 60
Leu Thr Ile Ala Gly Glu Pro Asp Lys Met Gly His Gly Ser Thr Leu
65 70 75 80

342-10PCT.txt

<400>	211	tgagccctag	atatacttgg	cttgcattta	ggggccatga	tgtttagaga	tgaataatgc	60
		cttacatgct	ggagtcaccc	tcagtttgtc	aaagtgttca	cactgtgaga	ggctcacaga	120
		aatggaggct	gactgaagga	agagcagatt	cacatctttc	atcccttctt	tatgctcatg	180
		cttctaattt	ttgttcccat	gttttcttgc	ccctcctctt	cttagcattt	attttgtctg	240
		tttctctttc	ccctcttctg	gctccctctc	catctctcct	gagcacagaa	atgcggctac	300
		tgtattttaat	ccacagtggc	cccctctggc	cccctctttg	tgtctcctga	gcacaggccc	360
		tggccccctc	tccatctctc	ctgacctcct	gatccgccca	cctcggccag	ttattgctgt	420

164/223

342-10PCT.txt

tttataagga aaatgttttc tagtaccaca cttgtctccc tggaagggat agaagaagga 480
 gggaaggaag tagggaggca gggaagag 508

<210> 212
 <211> 97
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 212

Met Pro Tyr Met Leu Glu Ser Pro Ser Val Cys Gln Ser Val His Thr
 1 5 10 15

Val Arg Gly Ser Gln Lys Trp Arg Leu Thr Glu Gly Arg Ala Asp Ser
 20 25 30

His Leu Ser Ser Leu Leu Tyr Ala His Ala Ser Asn Phe Cys Ser His
 35 40 45

Val Phe Leu Pro Leu Leu Phe Leu Ala Phe Ile Leu Ser Val Ser Leu
 50 55 60

Ser Pro Leu Leu Ala Pro Ser Pro Ser Leu Leu Ser Thr Glu Met Arg
 65 70 75 80

Leu Leu Tyr Leu Ile His Ser Gly Pro Leu Trp Pro Pro Leu Cys Val
 85 90 95

Ser

<210> 213
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 213
 ctgtatttaa tccacagtgg ccccc 25

<210> 214
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 214
 tccctacttc cttccctcct tcttcta 27

<210> 215
 <211> 1321
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

342-10PCT.txt

```

<400> 215
cagtgtcccag gcaagcccag gagttgacat ttctctgccc agccatgggc ctcaccctgc      60
tcttgctgct gctcctggga ctagaaggtc agggcatagt tggcagcctc cctgaggtgc      120
tgcaggcacc cgtgggaagc tccattctgg tgcagtgcc ctacaggctc caggatgtca      180
aagctcagaa ggtgtggtgc cggttcttgc cggaggggtg ccagcccctg gtgtcctcag      240
ctgtggatcg cagagctcca gcgggcaggc gtacgtttct cacagacctg ggtggggggc      300
tgctgcagggt ggaaatggtt accctgcagg aagaggatgc tggcgagtat ggctgcatgg      360
tggatggggc cagggggggc cagattttgc acagagtctc tctgaacata ctgccccag      420
aggaagaaga agagacccat aagattggca gtctggctga gaacgcattc tcagaccctg      480
caggcagtgct caaccctttg gaaccagcc aggatgagaa gagcatcccc ttgatctggg      540
gtgctgtgct cctggtaggt ctgctggtgg cagcgggtgg gctgtttgct gtgatggcca      600
agaggaaaca agggaacagg cttggtgtct gtggccgatt cctgagcagc agagtttcag      660
gcatgaatcc ctctcagtg gtccaccacg tcagtgaactc tggaccggct gctgaattgc      720
ctttggatgt accacacatt aggcttgact caccaccttc atttgacaat accacctaca      780
ccagcctacc tcttgattcc ccatcaggaa aaccttcact cccagctcca tcctcattgc      840
cccctctacc tcctaaggct ctggtctgct ccaagcctgt gacatatgcc acagtaatct      900
tccccggagg gaacaagggt ggagggacct cgtgtggggc agcccagaat ccacctaaca      960
atcagactcc atccagctaa gctgctcatc acactttaaa ctcatgagga ccatccctag     1020
gggttctgtg catccatcca gccagctcat gccctaggat ccttaggata tctgagcaac     1080
cagggacttt aagatctaata ccaatgtcct aactttacta gggaaagtga cgctcagaca     1140
tgactgagat gtcttgggga agacctccct gcacccaact cccccactgg ttcttctacc     1200
attacacact gggctaaata aaccctaata atgatgtgca aactcttaat ggctgaatgg     1260
gaaaggaaac tgcccaagtt tgactaattg cttggcctgt gaatggaaaa gactctggtc     1320
t

```

```

<210> 216
<211> 311
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 216

```

```

Met Gly Leu Thr Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Leu Glu Gly Gln
1          5          10          15

```

```

Gly Ile Val Gly Ser Leu Pro Glu Val Leu Gln Ala Pro Val Gly Ser
20          25          30

```

```

Ser Ile Leu Val Gln Cys His Tyr Arg Leu Gln Asp Val Lys Ala Gln
35          40          45

```

342-10PCT.txt

Lys Val Trp Cys Arg Phe Leu Pro Glu Gly Cys Gln Pro Leu Val Ser
 50 55 60

Ser Ala Val Asp Arg Arg Ala Pro Ala Gly Arg Arg Thr Phe Leu Thr
 65 70 75 80

Asp Leu Gly Gly Gly Leu Leu Gln Val Glu Met Val Thr Leu Gln Glu
 85 90 95

Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Gly Cys Met Val Asp Gly Ala Arg Gly Pro
 100 105 110

Gln Ile Leu His Arg Val Ser Leu Asn Ile Leu Pro Pro Glu Glu Glu
 115 120 125

Glu Glu Thr His Lys Ile Gly Ser Leu Ala Glu Asn Ala Phe Ser Asp
 130 135 140

Pro Ala Gly Ser Ala Asn Pro Leu Glu Pro Ser Gln Asp Glu Lys Ser
 145 150 155 160

Ile Pro Leu Ile Trp Gly Ala Val Leu Leu Val Gly Leu Leu Val Ala
 165 170 175

Ala Val Val Leu Phe Ala Val Met Ala Lys Arg Lys Gln Gly Asn Arg
 180 185 190

Leu Gly Val Cys Gly Arg Phe Leu Ser Ser Arg Val Ser Gly Met Asn
 195 200 205

Pro Ser Ser Val Val His His Val Ser Asp Ser Gly Pro Ala Ala Glu
 210 215 220

Leu Pro Leu Asp Val Pro His Ile Arg Leu Asp Ser Pro Pro Ser Phe
 225 230 235 240

Asp Asn Thr Thr Tyr Thr Ser Leu Pro Leu Asp Ser Pro Ser Gly Lys
 245 250 255

Pro Ser Leu Pro Ala Pro Ser Ser Leu Pro Pro Leu Pro Pro Lys Val
 260 265 270

Leu Val Cys Ser Lys Pro Val Thr Tyr Ala Thr Val Ile Phe Pro Gly
 275 280 285

Gly Asn Lys Gly Gly Gly Thr Ser Cys Gly Pro Ala Gln Asn Pro Pro
 290 295 300

Asn Asn Gln Thr Pro Ser Ser
 305 310

342-10PCT.txt

<210> 217
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 217
 aggaagaaga agagaccc 18

<210> 218
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 218
 catcacagca aacagcac 18

<210> 219
 <211> 3874
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 219
 gagaactggg gcggcgcggc gcggcgcggt gcatttccag gcgctgctct ccgtcgcaga 60
 gaaccctgag ctcggcgcgc cgagagtccc agcagggcaa gggggcgcgg cgtcctggtc 120
 ctcgagcttg ggagacagat gcgcatgggc gtgggggcat gcggacctaa gctcgggtga 180
 agctctcggg aagggcaaga ctgcggcgac gagatgcgag cagaggagcc ctgcgcccc 240
 ggggccccca gcgccctggg agcccagcgc acgccgggccc ccgagctgcg cctgtccagc 300
 cagctgctgc ccgagctctg taccttcgtg gtgcgcgtgc tgttctacct ggggcctgtc 360
 tacctagctg gctacctggg gctcagcata acctggttgc tgctcggcgc cctgctgtgg 420
 atgtggtggc gcaggaaccg ccgcgggaag cttgggcgcc tggccgccgc cttcgaattc 480
 cttgacaatg aacgcgagtt catcagccgc gagctgcggg gccagcacct gccagcctgg 540
 atccacttcc cggacgtgga gcgggtcgag tgggccaaca agatcatctc tcagacctgg 600
 ccctacctaa gcatgatcat ggaaagcaag ttccgggaga aacttgagcc caagatccga 660
 gagaagagca tccacctgag gacctttacc ttaccaagc tctactttgg acagaagtgt 720
 cccagggtca acggtgtcaa ggcacacact aatacgtgca accgaagacg tgtgactgtg 780
 gacctgcaga tctgctacat cggggactgt gagatcagtg tggagctgca gaagattcag 840
 gctggtgtga acgggatcca gttgcagggc accctgcggg tcatcctgga gcccctccta 900
 gtggacaagc cttttgtggg agccgtgact gtgttcttcc ttcagaagca gcacctacag 960
 atcaactgga ctggcctgac caacctgctg gatgcgccgg gaatcaatga tgtgtcagac 1020
 agcttactgg aggacctcat tgccaccac ctggtgctgc ccaaccgtgt gactgtgcct 1080
 gtgaagaagg ggctggatct gaccaacctg cgcttccctc tgccctgtgg ggtgatcaga 1140

gtgcacttgc	tggaggcaga	gcagctggcc	cagaaggaca	actttctggg	gctccgagggc	1200
aagtcagatc	cctacgcaa	ggtgagcatc	ggcctacagc	atttccggag	taggaccatc	1260
tacaggaacc	tgaacccac	ctggaacgaa	gtgtttgagt	tcatggtgta	cgaagtcctt	1320
ggacaggacc	tggaggtaga	cctgtatgat	gaggataccg	acagggatga	cttcctgggc	1380
agcctgcaga	tctgccttgg	agatgtcatg	accaacagag	tgggtggatga	gtgggtttgtc	1440
ctgaatgaca	caaccagcgg	gctgctgcac	ctgcggctgg	agtggctttc	attgcttact	1500
gaccaagaag	ttctgactga	ggaccatggg	ggcctttcca	ctgccattct	cgtggctctt	1560
ttggagagtg	cctgcaactt	gccgagaaac	ccttttgact	acctgaatgg	tgaatatcga	1620
gccaaaaaac	tctccaggtt	tgccagagtg	aaacaagggtc	agcaaagacc	cttcttccta	1680
tgtcaaaacta	tctgtaggca	agaagacaca	tacaagtaag	acctgtcccc	acaacaagga	1740
ccctgtgtgg	agccaggtgt	tctccttctt	tgtgcacaat	gtggccactg	agcggctcca	1800
tctgaagggt	tgatggaaga	agggctcttg	aaacagaggtt	aagaggtttt	taagccaggc	1860
gggctgggaa	gcttgaagtg	caccttgagc	aggttctcct	ggcagcgttt	aaagtcagcc	1920
ccttgtatgt	aagagaggac	actgaggccc	cacaaggcct	catctcctta	aggctagtgc	1980
ctgagggtcac	tgtatagggg	gatgtgggag	gataaatcct	caagtccctt	gactttccct	2040
gcaaaagggt	ctttatatatt	gctacacagt	accagagca	gcctatctac	acaggacatt	2100
aataatgggtg	tactttaaaa	aatatatgtt	tcatttaatc	ttcacaaaag	atctgtagag	2160
taagcaaaga	gaggcaaaaa	caatgtcttg	tccaagatct	catgaccaac	aagtggtgga	2220
gctgggatct	tttagggccc	tgagccctgc	ctggagagca	gcacagctca	tcagtcccca	2280
aagccccctg	gctctgggca	tttgacagac	tagctcatac	agatcataat	tgctcttact	2340
ctgagtcact	atcttccctg	acagaagaca	aggaccaggt	ctggcctgat	cccattctag	2400
ttttcagaat	aggaccagat	gcccatagaa	gcacagtaca	gactgaagta	aacccaaact	2460
tggctggggc	tcagatacta	gtagtggagt	ggtggggcct	ggttatcctc	ttgttttggtg	2520
actggaccac	tgcccagggtg	cttgatgatg	accaggagtg	tgctctggga	atgctggagg	2580
tccccctgtg	ccagatcctc	ccctatgctg	acctcactct	tgagcagcgc	tttcagctgg	2640
accactcagg	cctggacagc	ctcatctcca	tgaggctggg	gcttgagttt	cctgcaagtg	2700
gaggaacgag	agctggggag	cccatacaca	ggacctgaag	ccctaaagaa	aggccctctg	2760
ctcatcaaga	aagtggctac	caaccagggt	cccaaagccc	aacctcagga	agaaggccct	2820
acagatttgc	catgtcccc	agaccctgct	tctgatacta	aggacgtatc	caggagtacc	2880
acaaccacca	ccagtgtac	caccgttgcc	actgagcca	catccaaga	gacaggccca	2940
gagcctaaag	gcaaggacag	tgccaaaagg	ttctgtgagc	ccatcgggga	gaagaagagt	3000
ccagccacca	tcttcctgac	tgtcccaggt	ccccactctc	cagggcccat	caagtcaccc	3060
agacccatga	aatgccctgc	ctccccattc	gcatggccgc	ccaagaggct	ggctcccagc	3120
atgtcctcgc	tcaactcctt	ggcctcttct	tgctttgacc	tggcagatat	cagcctcaac	3180

342-10PCT.txt

```

attgagtatg cacctctctg cttaatcttt tctaaaatcg cctgtatgaa aaatacctcg 3240
ctggatggaa aagtagatat gaacttacat ttctgtgcaa gttgtttttt cacaaaatat 3300
cttcctaaga ggcagcatgg tgtggtagaa agaacacagg acaagggaga gagagccaaa 3360
caggctgttt atggctctag ctgctactg actataaaat agatgctgga ctctggttga 3420
gggtggggacc tcaggcgacg gcagctgggt gagattcagc tcacagtgcg ctatgtgtgt 3480
ctgcggcgct gcctcagcgt gctaataat ggctgcagaa acctaacacc atgtaccagc 3540
agtggagctg atccctacgt ccgtgtctac ttgttgccag aaaggaagtg ggcattgtcgt 3600
aagaagactt cagtgaagcg gaagaccttg gaaccctgt ttgatgagac atttgaattt 3660
tttgttccca tggaagaagt aaagaagagg tctactagatg ttgcagtga aaatagtagg 3720
ccacttggct cacacagaag aaaggagtta ggaaaagtac tgattgactt atcaaaagaa 3780
gatctgatta agggcttttc acaatggtaa gtgtgccctt tcattttatc actgttatcc 3840
tgctattcaa gacagttttc ctttttcagt actg 3874

```

<210> 220
 <211> 501
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 220

Met Arg Ala Glu Glu Pro Cys Ala Pro Gly Ala Pro Ser Ala Leu Gly
 1 5 10 15

Ala Gln Arg Thr Pro Gly Pro Glu Leu Arg Leu Ser Ser Gln Leu Leu
 20 25 30

Pro Glu Leu Cys Thr Phe Val Val Arg Val Leu Phe Tyr Leu Gly Pro
 35 40 45

Val Tyr Leu Ala Gly Tyr Leu Gly Leu Ser Ile Thr Trp Leu Leu Leu
 50 55 60

Gly Ala Leu Leu Trp Met Trp Trp Arg Arg Asn Arg Arg Gly Lys Leu
 65 70 75 80

Gly Arg Leu Ala Ala Ala Phe Glu Phe Leu Asp Asn Glu Arg Glu Phe
 85 90 95

Ile Ser Arg Glu Leu Arg Gly Gln His Leu Pro Ala Trp Ile His Phe
 100 105 110

Pro Asp Val Glu Arg Val Glu Trp Ala Asn Lys Ile Ile Ser Gln Thr
 115 120 125

Trp Pro Tyr Leu Ser Met Ile Met Glu Ser Lys Phe Arg Glu Lys Leu
 130 135 140

342-10PCT.txt

Glu Pro Lys Ile Arg Glu Lys Ser Ile His Leu Arg Thr Phe Thr Phe
145 150 155 160

Thr Lys Leu Tyr Phe Gly Gln Lys Cys Pro Arg Val Asn Gly Val Lys
165 170 175

Ala His Thr Asn Thr Cys Asn Arg Arg Arg Val Thr Val Asp Leu Gln
180 185 190

Ile Cys Tyr Ile Gly Asp Cys Glu Ile Ser Val Glu Leu Gln Lys Ile
195 200 205

Gln Ala Gly Val Asn Gly Ile Gln Leu Gln Gly Thr Leu Arg Val Ile
210 215 220

Leu Glu Pro Leu Leu Val Asp Lys Pro Phe Val Gly Ala Val Thr Val
225 230 235 240

Phe Phe Leu Gln Lys Gln His Leu Gln Ile Asn Trp Thr Gly Leu Thr
245 250 255

Asn Leu Leu Asp Ala Pro Gly Ile Asn Asp Val Ser Asp Ser Leu Leu
260 265 270

Glu Asp Leu Ile Ala Thr His Leu Val Leu Pro Asn Arg Val Thr Val
275 280 285

Pro Val Lys Lys Gly Leu Asp Leu Thr Asn Leu Arg Phe Pro Leu Pro
290 295 300

Cys Gly Val Ile Arg Val His Leu Leu Glu Ala Glu Gln Leu Ala Gln
305 310 315 320

Lys Asp Asn Phe Leu Gly Leu Arg Gly Lys Ser Asp Pro Tyr Ala Lys
325 330 335

Val Ser Ile Gly Leu Gln His Phe Arg Ser Arg Thr Ile Tyr Arg Asn
340 345 350

Leu Asn Pro Thr Trp Asn Glu Val Phe Glu Phe Met Val Tyr Glu Val
355 360 365

Pro Gly Gln Asp Leu Glu Val Asp Leu Tyr Asp Glu Asp Thr Asp Arg
370 375 380

Asp Asp Phe Leu Gly Ser Leu Gln Ile Cys Leu Gly Asp Val Met Thr
385 390 395 400

Asn Arg Val Val Asp Glu Trp Phe Val Leu Asn Asp Thr Thr Ser Gly
405 410 415

171/223

342-10PCT.txt

Arg Leu His Leu Arg Leu Glu Trp Leu Ser Leu Leu Thr Asp Gln Glu
 420 425 430

Val Leu Thr Glu Asp His Gly Gly Leu Ser Thr Ala Ile Leu Val Val
 435 440 445

Phe Leu Glu Ser Ala Cys Asn Leu Pro Arg Asn Pro Phe Asp Tyr Leu
 450 455 460

Asn Gly Glu Tyr Arg Ala Lys Lys Leu Ser Arg Phe Ala Arg Val Lys
 465 470 475 480

Gln Gly Gln Gln Arg Pro Phe Phe Leu Cys Gln Thr Ile Cys Arg Gln
 485 490 495

Glu Asp Thr Tyr Lys
 500

<210> 221
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 221
 tggggcctgt ctacctagct 20

<210> 222
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 222
 tcttggtggc ccactcgac 19

<210> 223
 <211> 1020
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 223
 agacacagga cctgctgggc cacagaaagg aggctctggg tagacgcact agattactgg 60
 ataaatcact tcaatttccc aatgaatttt atattgttta tttttatacc tggagttttt 120
 tccttaaaaa gtagcacttt gaagcctact attgaagcat tgcctaattgt gctaccttta 180
 aatgaagatg ttaataagca ggaagaaaag aatgaagatc atactcccaa ttatgctcct 240
 gctaattgaga aaaatggcaa ttattataaa gatataaaac aatatgtggt cacaacacaa 300
 aatccaaatg gcactgagtc tgaaatatct gtgagagcca caactgacct gaattttgct 360
 ctaaaaaacg ataaaactgt caatgcaact acatatgaaa aatccaccat tgaagaagaa 420

342-10PCT.txt

```

acaactacta gcgaaccctc tcataaaaaat attcaaagat caaccccaaa cgtgcctgca 480
ttttggacaa tgtagctaa agctataaat ggaacagcag tggcatgga tgataaagat 540
caattatttc acccaattcc agagtctgat gtgaatgcta cacagggaga aaatcagcca 600
gatctagagg atctgaagat caaaataatg ctgggaatct cgttgatgac cctcctcctc 660
tttgtggtcc tcttggcatt ctgtagtgtt aactgtaca aactgaggca tctgagttat 720
aaaagtgtg agagtcagta ctctgtcaac ccagagctgg ccacgatgtc ttactttcat 780
ccatcagaag gtgtttcaga tacatccttt tccaagagtg cagagagcag cacatttttg 840
ggtaccactt cttcagatat gagaagatca ggcacaagaa catcagaatc taagataatg 900
acggatatca tttccatagg ctcagataat gagatgcatg aaaacgatga gtcggttacc 960
cgggtgaagaa atcaaggaac ccggtgaaga aatcttattg atgaataaat aactttaatt 1020

```

<210> 224
 <211> 294
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 224

Met Asn Phe Ile Leu Phe Ile Phe Ile Pro Gly Val Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Ser Ser Thr Leu Lys Pro Thr Ile Glu Ala Leu Pro Asn Val Leu Pro
20 25 30

Leu Asn Glu Asp Val Asn Lys Gln Glu Glu Lys Asn Glu Asp His Thr
35 40 45

Pro Asn Tyr Ala Pro Ala Asn Glu Lys Asn Gly Asn Tyr Tyr Lys Asp
50 55 60

Ile Lys Gln Tyr Val Phe Thr Thr Gln Asn Pro Asn Gly Thr Glu Ser
65 70 75 80

Glu Ile Ser Val Arg Ala Thr Thr Asp Leu Asn Phe Ala Leu Lys Asn
85 90 95

Asp Lys Thr Val Asn Ala Thr Thr Tyr Glu Lys Ser Thr Ile Glu Glu
100 105 110

Glu Thr Thr Thr Ser Glu Pro Ser His Lys Asn Ile Gln Arg Ser Thr
115 120 125

Pro Asn Val Pro Ala Phe Trp Thr Met Leu Ala Lys Ala Ile Asn Gly
130 135 140

Thr Ala Val Val Met Asp Asp Lys Asp Gln Leu Phe His Pro Ile Pro
145 150 155 160

173/223

342-10PCT.txt

Glu Ser Asp Val Asn Ala Thr Gln Gly Glu Asn Gln Pro Asp Leu Glu
 165 170 175

Asp Leu Lys Ile Lys Ile Met Leu Gly Ile Ser Leu Met Thr Leu Leu
 180 185 190

Leu Phe Val Val Leu Leu Ala Phe Cys Ser Ala Thr Leu Tyr Lys Leu
 195 200 205

Arg His Leu Ser Tyr Lys Ser Cys Glu Ser Gln Tyr Ser Val Asn Pro
 210 215 220

Glu Leu Ala Thr Met Ser Tyr Phe His Pro Ser Glu Gly Val Ser Asp
 225 230 235 240

Thr Ser Phe Ser Lys Ser Ala Glu Ser Ser Thr Phe Leu Gly Thr Thr
 245 250 255

Ser Ser Asp Met Arg Arg Ser Gly Thr Arg Thr Ser Glu Ser Lys Ile
 260 265 270

Met Thr Asp Ile Ile Ser Ile Gly Ser Asp Asn Glu Met His Glu Asn
 275 280 285

Asp Glu Ser Val Thr Arg
 290

<210> 225
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 225
 tgaatgctac acagggagaa aatc

24

<210> 226
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 226
 tgaaagtaag acatcgtggc c

21

<210> 227
 <211> 309
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 227
 atgaccacag ccacccctct gggggatacc accttcttct cactgaacat gaccaccagg

60

174/223

342-10PCT.txt

ggagaagact tcctgtataa gagttctgga gccattgttg ctgccgttgt ggtggttgtc 120
 atcatcatct tcaccgtggt tctgatcctg ctgaagatgt acaacaggaa aatgaggacg 180
 aggcgggaac tagagcccaa gggccccaag ccaaccgccc cttctgccgt gggcccaaac 240
 agcaacggca gccaacaccc agcaactgtg accttcagtc ctgttgacgt ccagggtggag 300
 acgcgatga 309

<210> 228
 <211> 102
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 228

Met Thr Thr Ala Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr Phe Phe Ser Leu Asn
1 5 10 15

Met Thr Thr Arg Gly Glu Asp Phe Leu Tyr Lys Ser Ser Gly Ala Ile
20 25 30

Val Ala Ala Val Val Val Val Val Ile Ile Ile Phe Thr Val Val Leu
35 40 45

Ile Leu Leu Lys Met Tyr Asn Arg Lys Met Arg Thr Arg Arg Glu Leu
50 55 60

Glu Pro Lys Gly Pro Lys Pro Thr Ala Pro Ser Ala Val Gly Pro Asn
65 70 75 80

Ser Asn Gly Ser Gln His Pro Ala Thr Val Thr Phe Ser Pro Val Asp
85 90 95

Val Gln Val Glu Thr Arg
100

<210> 229
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 229
 ggggatacca ccttcttct 19

<210> 230
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 230
 agttgctggg tggtggct 18

342-10PCT.txt

<210> 231
<211> 2510
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 231
gacttttta taatagtcgt tctgactgat gtgaaatgga gtctctttgt ggttctgatt 60
tgcattctctg atgatgcatg atgttgacca gtttttaata tgtttggtga ctgcttgat 120
gtcttctttt aagaagtgtc tgttcataatc ctttgccctt tcgcttctat gcaccaataa 180
caccagggt gagagtcaaa ccaagaacac aatcctgact acagtagcca taaagaaaat 240
gaaatacctg ggaatacacc taatcaaaaa catgaaagca ctctctagag ggagaactac 300
aaaacattgc tgaaagaaat cagagatgat tctctgaaaa agaagtcaga ttagaaatga 360
ttctctgaaa aagaaatcat ctctgatttc tttcagcagt gtgttttttg tttgtttggt 420
tgttttgaga cagagtcttg ctctgtcgcc aaggctggag ggcaatggca tgatttcagc 480
tcactacaac ctctgtctcc tgggttcgag cgattctcct acctcagcct cccgagtagc 540
tgggattaca ggaggctgag aaaatgtag aaattggggg agacaagttt cccttagaga 600
gcaggaagtt actaagtagt cctggaaaga acatcagttg cagatgtgac ccctctgaga 660
ttaatatatc tgatgaaatg cctaaaacta cagtttgga agctctcagt atgaattctg 720
gaaatgcaaa ggaaaagagt ctcttcaact aagagtcttt gctgggatgg aagatttggg 780
ccgtgtggtg cctcagggaa gttctggtta cagagaaaat ggcgagtctc tcagagaaga 840
agcaagacca agtctggccc tgtccttgggt catctcaaag ccatgccgaa gcattcagtt 900
attcttggtg tgcattggaa ggcattccagc tatccccata ccagcagcca gtcaacagat 960
gtgaatgtgg aagcagaaga ccacctctg ttggttcttc tcctcttcct tctttttctc 1020
tttagaacgg ccaccattga agacctagct tccatttttc cagacgtttt ctctgaaatt 1080
ctctgtggc ctgccaagcc atatggattc attctgccac tgaggagtcc ttcagtgagg 1140
tccctcttcc taaaggacag agtggggagt aggaggggaa cagagaggac atcctctctg 1200
gctctccagt gctcttagtg tctacaggct cctaggcagc cctgggcctt ggtttgatta 1260
cctcccctgg gggatgctgg tcagaccag aggttgtag gaggtcagct accaggaaga 1320
tccatgatct gggcattggc agtgcctgcc accacagcca ggaagatgcc tctgacctgg 1380
gtgcatctcc atcactcctt agcagcagcc tgcataactg gcaagaatct tggatgatac 1440
aagagccaag aagggaacatt tgagttgtgt cgcttagata ggaaagggat ccagggaata 1500
tcaacagtaa gtgaggatga gcagtgtctc ttggttttca ttgaggatag agtaagagat 1560
tgagtttaga ttgcaacaga aggaattagt ttagatacca ggaagaactt cctagcctga 1620
agatttgtca tagtgtctgc tttctagata tctgggaaag atttgataat agttgtttgt 1680
gaatagaaag gaggatatga tgtttttatt ggccattttg cgggactctt cgacttcttg 1740
ctgctgtctc ttgaggatac attccaattc catcctggcg agatccaagt gcttacgtac 1800

342-10PCT.txt

tgtctcctta gctgccttag agtaaacgat catcagttca atggacaaa atcaccttca 1860
 gccatgtggt ttcttcatca tcatggattt cttttggttg acaaacattc tggctctcag 1920
 atgcaaaaag tcacactggg aaatgaactg taagtgggtga aattagtttt ggtattttaat 1980
 ttaaaaactac atttatagtt tttctcttct cttctatggt gcaatgaatg taaagtattt 2040
 gggatccagt gcttataaac ctttccttcc tttgtgcaca gaatgtaact agcaagccca 2100
 ttagcaccca gataattcta tcatgttagt ttcccatcct ggaaaatctt tgtacagtgg 2160
 gaagttcccc gatgtgtttt tctttcttag gtgaagggtt ggctatatca ctttattgaa 2220
 ttttgcattc cttagacttt taaaatatac taatgtattc tagtcttact ctaaagacct 2280
 ttgatgttaa aggaatcctt cttttatttc atattcccta tctcataggg ccacaattat 2340
 ttttaatacag agatgatttt caaaatattt taacaactgg tacaggacag atgccagcca 2400
 ctcagaaggg atgcctgctg taaacaagca gtatgtatgg ttgtaccaat gcctattggc 2460
 tgaacattat gctactttca gatattaaaa tgggtgttct ttgaatcgtg 2510

<210> 232
 <211> 164
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 232

Met Gln Arg Lys Arg Val Ser Ser Thr Lys Ser Leu Cys Trp Asp Gly
1 5 10 15

Arg Phe Gly Pro Cys Gly Ala Ser Gly Lys Phe Trp Leu Gln Arg Lys
20 25 30

Trp Arg Val Ser Gln Arg Arg Ser Lys Thr Lys Ser Gly Pro Val Leu
35 40 45

Gly His Leu Lys Ala Met Pro Lys His Ser Val Ile Leu Gly Val His
50 55 60

Trp Lys Ala Ser Ser Tyr Pro His Thr Ser Ser Gln Ser Pro Asp Val
65 70 75 80

Asn Val Glu Ala Glu Asp His Leu Leu Leu Val Leu Leu Leu Phe Leu
85 90 95

Leu Phe Leu Phe Arg Thr Ala Thr Ile Glu Asp Leu Ala Ser His Phe
100 105 110

Pro Asp Val Phe Ser Glu Ile Leu Cys Trp Pro Ala Lys Pro Tyr Gly
115 120 125

Phe Ile Leu Pro Leu Arg Ser Pro Ser Val Arg Ser Leu Phe Leu Lys
130 135 140

342-10PCT.txt

Asp Arg Val Gly Ser Arg Arg Gly Thr Glu Arg Thr Ser Ser Leu Ala
 145 150 155 160

Leu Gln Cys Ser

<210> 233
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 233
 gaggctgaga aaatgtaga 20

<210> 234
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 234
 tccatcccag caaagact 18

<210> 235
 <211> 1977
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 235
 cgtgggcttg aggacctgga gagagtagat cctgaagaac tttttcagtc tgctgaagag 60
 cttggaagac tggagacaga aggcagagtc tcaggctctg aagggtataag gagtgtgagt 120
 tcctgtgaga aacactcatt tgattgtgaa aagacttgaa ttctatgcta agcagggttc 180
 caagtagcta aatgaatgat ctacagcaagt ctctcttgct gctgctgcta ctcgtttaca 240
 tttattgatt acttacgatg attcaggtac tgttgtaagt gctttacatg ctgttatacg 300
 agactcttgg gagaaatcac tttaatgaag cttgagacac atggcattgc catgcaatga 360
 tttttccccc ctcttcacgg gatcagaggg aactaataga atgtgacaat gattcttttag 420
 cagggactgc tgaggcttct gggttcctttt taagatctgc agtgaaagaa gatgagaaac 480
 atggatatgc ctttcttttg gtccccctct tcctttatct gatctctact tccttctata 540
 aatatattag ggctacattg tccctttgta tttcaaacaa ggcaaaaaga gggttgtaatt 600
 acactttact gcaatcctca gtttctccag ggaacaggaa tgcaaaggct ttgaaggcct 660
 ctctattttgc tgacatggtc agctgggtgc catgggccaa gtccttctgt tgccctcctc 720
 tgtcaccaag taagctaggt ctttcttgag gctcagggtt gctgtgatga tgatcacttt 780
 taggcagaag gttagaggcc tcattgagtc tatatggact ttattaggct ttagatttga 840
 tggggaataa gggatgtgat ttgtcttttg ggaactcatc tttgattcat cattgtctct 900

342-10PCT.txt

```

tggtatcttg gaatttccat gtcattacag tctacagaat gaaagagtaa cctgtcccag 960
aggagaggca ggtgaaagac tccacagcat gctcattctc attctgtctt ctcagtgaca 1020
ccgagggttta ctgagtgcc actatgtgcc aagcactgtg ctgagggctt tctttgtatg 1080
catgatctca gtgaatctca ccaagcctca tctggaaaac ggggacaaat taacaacagg 1140
atggcaaatt gaaaaacacg taaccatggt ctacagatgg aaaggggtgc ttggttatta 1200
tgaaggcccc ctcgcaagcg tgtgggacat ggggtgtgtt tctgggttgt actgatcaga 1260
tcaaggacct cccccacct tctcacactc tgcccacttc cgccctttgc ttatcagacc 1320
cttagccagt gactcattcc agaaccagaa ccttggtgaa atctcaaccg acaccagaga 1380
tcgggtgtctt cagtcctaga ctgatggaga aaatccagaa tatatactag aagctccaaa 1440
tgctctgggt ttcagctcct ctgtgctgtg gacactgact ttggctcaga actccgattt 1500
agtacaaaag gctcattttt atttcagggg cactcttcct aaagcaaacc taataaatga 1560
aatatggaat tcacagatac acacacacat taaaaaatta acctagtgtg tctgtgagga 1620
gtaggcagaa attcactgta taaaagaatg cttcatttca tagagaattt gtgttaagat 1680
tccattagat agtacatttc tcaaagattt ttgagggtgt atttgcttta ccaaaacttg 1740
gtttatgtaa gtggaaaaag catgttgcaa aataacttgg tgtctatgat tcagtttatg 1800
taaaataata aatgtatgta ggaatacgtg tggtgaaaga tgtacatcaa tttgctaaca 1860
atggttatct ctgacgtggg gggatttgag atgtgttttt ctttttggtt gtatttttct 1920
ctattgtttg acttaacaca gaacatgttt gggtacaaca ataaagttat tgaagac 1977

```

<210> 236
 <211> 130
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 236

Met Ile Phe Pro Pro Ser Ser Arg Asp Gln Arg Glu Leu Ile Glu Cys
 1 5 10 15

Asp Asn Asp Ser Leu Ala Gly Thr Ala Glu Ala Ser Gly Ser Phe Leu
 20 25 30

Arg Ser Ala Val Lys Glu Asp Glu Lys His Gly Tyr Ala Leu Leu Leu
 35 40 45

Val Pro Leu Phe Leu Tyr Leu Ile Ser Thr Ser Phe Tyr Lys Tyr Ile
 50 55 60

Arg Ala Thr Leu Ser Leu Cys Ile Ser Asn Lys Ala Lys Arg Gly Cys
 65 70 75 80

Asn Tyr Thr Leu Leu Gln Ser Ser Val Ser Pro Gly Asn Arg Asn Ala
 85 90 95

342-10PCT.txt

Lys Ala Leu Lys Ala Ser Leu Phe Ala Asp Met Val Ser Trp Val Pro
 100 105 110

Trp Ala Lys Ser Phe Cys Cys Pro Pro Leu Ser Pro Ser Lys Leu Gly
 115 120 125

Pro Phe
 130

<210> 237
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 237
 atgattcttt agcagggga 18

<210> 238
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 238
 ctctttttgc cttgtttg 18

<210> 239
 <211> 1293
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 239
 aggccgaggg gttcggcgac gcggagggag ggagagtctg ggccgcgcgg gagccgcagg 60
 gcgccctagc cttcgcagaa acgatggcgg aggaagaagg accacctgta gagctgcgcc 120
 aaagaaaaaa gccaaagtct tcagaaaata aggaatctgc caaagaagag aaaatcagtg 180
 acattccaat tcctgaaaga gtcctcaaac atgtattatt tcaacgcttt gcaaagattt 240
 tcattggctg tcttgcajcg gttactagtg gtatgatgta tgctctctac ttatcagcat 300
 accatgaacg gaaattctgg ttttccaaca ggcaggagct tgaacgggaa atcacgtttc 360
 aggggtgacag tgccatttat tactcctatt ataaagatat gttaaaggca ctttcatttg 420
 aaagaggtgt ttacgaactg acacacaata acaaaactgt atctctgaag actataaatg 480
 cagtgcaagc aatgtctctg tatccggaac ttattgctag cattttatat caagccactg 540
 gtagcaatga gattattgag ccagtgtatt tctatattgg cattgttttt ggattgcaag 600
 gaatatatgt tactgcttta tttgttacia gttggcttat gagtggaaaca tggctagcag 660
 gaatgcttac tgttgcgtgg ttcgttatta acagttgcac agaccctggg tacagtgtgg 720
 gaggtgacaa cacaggatat taataccagg aggcaggaat cattgggacc gtcttgaggg 780

342-10PCT.txt

ctggctacca cattcaatta actttgctat taatttcatg taatccctat atctgtcttc 840
 atatttgaag aggaaaagat actttctcat gtaaacataa tggtttttaa gaataagact 900
 ctcttatgct acttaaacia aagaataaga ctctcttttag agatcttagt gagaattgta 960
 agaaataaaa taaacagaag tctgactgcc ttatttgatg tctactgatgt atgttgatt 1020
 gctggagtag aagttaaata gaaaaattga cctgggtatat tctactcaaa tgtatctttt 1080
 gacaattgaa atgttcttaa tagctaagtt ttaaaaaatg cgtttgtttg ctttttgttt 1140
 atattttatt ggtatgtatc ttgtactgca aaatacattt taatgccatg aaagaatatg 1200
 ctgtctcttt attcatcagc tttatagctt ttatttatat atgacttctt agaaaagtat 1260
 aaaaagatat taaagtcatt ccattatatt atg 1293

<210> 240
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 240

Met Ala Glu Glu Glu Gly Pro Pro Val Glu Leu Arg Gln Arg Lys Lys
 1 5 10 15

Pro Lys Ser Ser Glu Asn Lys Glu Ser Ala Lys Glu Glu Lys Ile Ser
 20 25 30

Asp Ile Pro Ile Pro Glu Arg Ala Pro Lys His Val Leu Phe Gln Arg
 35 40 45

Phe Ala Lys Ile Phe Ile Gly Cys Leu Ala Ala Val Thr Ser Gly Met
 50 55 60

Met Tyr Ala Leu Tyr Leu Ser Ala Tyr His Glu Arg Lys Phe Trp Phe
 65 70 75 80

Ser Asn Arg Gln Glu Leu Glu Arg Glu Ile Thr Phe Gln Gly Asp Ser
 85 90 95

Ala Ile Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Lys Asp Met Leu Lys Ala Pro Ser Phe
 100 105 110

Glu Arg Gly Val Tyr Glu Leu Thr His Asn Asn Lys Thr Val Ser Leu
 115 120 125

Lys Thr Ile Asn Ala Val Gln Gln Met Ser Leu Tyr Pro Glu Leu Ile
 130 135 140

Ala Ser Ile Leu Tyr Gln Ala Thr Gly Ser Asn Glu Ile Ile Glu Pro
 145 150 155 160

Val Tyr Phe Tyr Ile Gly Ile Val Phe Gly Leu Gln Gly Ile Tyr Val
 165 170 175

342-10PCT.txt

Thr Ala Leu Phe Val Thr Ser Trp Leu Met Ser Gly Thr Trp Leu Ala
 180 185 190

Gly Met Leu Thr Val Ala Trp Phe Val Ile Asn Ser Cys Thr Asp Pro
 195 200 205

Trp Tyr Ser Val Gly Gly Asp Asn Thr Gly Tyr
 210 215

<210> 241
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 241
 accgctgcaa gacagccaa 19

<210> 242
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 242
 gcagaaacga tggcggagga 20

<210> 243
 <211> 1291
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 243
 atcatgtatt ccattgccac tggaggcttg gttttgatgg cagtgtttta tacacagaaa 60
 gacagctgca tggaaaacaa aattctgctg ggagtaaagt gaggcctgtg cctgcttata 120
 tcattggtag ccattctacc ctgggtccaa aatcgacagc cacactcggg gctcttataa 180
 tcaggggtca taagctgcta tgtcacctac ctacatttct cagctctgtc cagcaaacct 240
 gcagaagtag ttctagatga acatgggaaa aatgttataa tctgtgtgcc tgactttggt 300
 caagacctgt acagagatga aaacttggtg actatactgg ggaccagcct cttaatcgga 360
 tgtatcttgt attcatgttt gacatcaaca acaagatcga gttctgacgc tctgcagggg 420
 cgatacgtag ctctgaatt ggagatagct cgctgttggt tttgcttcag tcctgggtgga 480
 gaggacactg aagagcagca gccggggaag gagggaccac gggtcattta tgacgagaag 540
 aaaggcaccg tctacatcta ctctacttc cacttcgtgt tcttcctagc ttccctgtat 600
 gtgatgatga ccgtcaccaa ctggttcaac tacgaaagt ccaacatcga gagcttcttc 660
 agcgggagct ggtccatctt ctgggtcaag atggcctcct gctggatatg cgtgctgttg 720

182/223

342-10PCT.txt

```

tacctgtgta cgctggctgc tcccctctgc tgccccaccc gggagttctc tgtgtgatga 780
tatcggcggg cccctgggct ttgtgggcct acagcctgga aagtgccatc ttttgaacag 840
tgtccccggg gcagggactg gcgccctgtg cctgagtggg tctgaaaaag ctttgagaga 900
gaaaaaaaaa aatctcctga ttagcttttt acttttgaaa ttcaaaaaga aactaccagt 960
ttgtcccaaa ggaattgaaa ttttcaacca aactgatcat ggttgaaata tcttaccctt 1020
aggaactgga taccagttat gttgacttcc ttctgcatgt ttttgccaaa acagaatttg 1080
gggcacagca tcttttcaca gggataaaaa tatcttgtgg ggccagtcac tctcatcctc 1140
ggaatagaaa aacatgccaa aatcttgagt cccagcgcc taacagaatc cagaccctc 1200
tcactcactt ccgcctctta gagccttgtc cccagggggc tttgaggaca ggactcagcc 1260
tgcaggggccc ctggtattta tagggtccaa g 1291

```

<210> 244
 <211> 257
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 244

```

Met Tyr Ser Ile Ala Thr Gly Gly Leu Val Leu Met Ala Val Phe Tyr
1          5          10          15

Thr Gln Lys Asp Ser Cys Met Glu Asn Lys Ile Leu Leu Gly Val Asn
          20          25          30

Gly Gly Leu Cys Leu Leu Ile Ser Leu Val Ala Ile Ser Pro Trp Val
          35          40          45

Gln Asn Arg Gln Pro His Ser Gly Leu Leu Gln Ser Gly Val Ile Ser
          50          55          60

Cys Tyr Val Thr Tyr Leu Thr Phe Ser Ala Leu Ser Ser Lys Pro Ala
65          70          75          80

Glu Val Val Leu Asp Glu His Gly Lys Asn Val Thr Ile Cys Val Pro
          85          90          95

Asp Phe Gly Gln Asp Leu Tyr Arg Asp Glu Asn Leu Val Thr Ile Leu
          100          105          110

Gly Thr Ser Leu Leu Ile Gly Cys Ile Leu Tyr Ser Cys Leu Thr Ser
          115          120          125

Thr Thr Arg Ser Ser Ser Asp Ala Leu Gln Gly Arg Tyr Ala Ala Pro
          130          135          140

Glu Leu Glu Ile Ala Arg Cys Cys Phe Cys Phe Ser Pro Gly Gly Glu
145          150          155          160

```

342-10PCT.txt

Asp Thr Glu Glu Gln Gln Pro Gly Lys Glu Gly Pro Arg Val Ile Tyr
 165 170 175

Asp Glu Lys Lys Gly Thr Val Tyr Ile Tyr Ser Tyr Phe His Phe Val
 180 185 190

Phe Phe Leu Ala Ser Leu Tyr Val Met Met Thr Val Thr Asn Trp Phe
 195 200 205

Asn Tyr Glu Ser Ala Asn Ile Glu Ser Phe Phe Ser Gly Ser Trp Ser
 210 215 220

Ile Phe Trp Val Lys Met Ala Ser Cys Trp Ile Cys Val Leu Leu Tyr
 225 230 235 240

Leu Cys Thr Leu Val Ala Pro Leu Cys Cys Pro Thr Arg Glu Phe Ser
 245 250 255

Val

<210> 245
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 245
 agtcaggcac acagattg 18

<210> 246
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 246
 ttctgctggg agtaaag 18

<210> 247
 <211> 2412
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 247
 gaacccaggc atcctgggct ccagctgaaa ccattgcatg tggctttccc catccctggc 60
 cccgtgactc agtccctctg aaggagagcag ccctcttttt tggcaatcac caggagagtg 120
 gggggaggag gaggggagct aggtggtgac atcacagtcg aagggtataa aagcttccag 180
 ccaaacggca ttgaagttga agatacaacc tgacagcaca gcctgagatc ttggggatcc 240
 ctcagcctaa caccacaga cgtcagctgg tggattcccg ctgcatcaag gcctaccac 300

342-10PCT.txt

tgtctccatg	ctgggctctc	cctgccttct	gtggctcctg	gccgtgacct	tcttggttcc	360
cagagctcag	cccttggtccc	ctcaagactt	tgaagaagag	gaggcagatg	agactgagac	420
ggcgtggccg	cctttgcccg	ctgtcccctg	cgactacgac	cactgccgac	acctgcaggt	480
gccctgcaag	gagctacaga	gggtcggggc	ggcggcctgc	ctgtgcccag	gactctccag	540
ccccgcccag	ccgcccgacc	cgccgcgcat	gggagaagtg	cgatttgcgg	ccgaagaggg	600
ccgcgcagtg	gtccactggt	gtgccccctt	ctccccggtc	ctccactact	ggctgctgct	660
ttgggacggc	agcgaggctg	cgcagaaggg	gcccccgctg	aacgctacgg	tccgcagagc	720
cgaactgaag	gggctgaagc	cagggggcat	ttatgtcgtt	tgcgtagtg	ccgctaacga	780
ggccggggca	agccgcgtgc	cccaggctgg	aggagagggc	ctcgaggggg	ccgacatccc	840
tgccttcggg	ccttgagacc	gccttgcggt	gccgcccac	ccccgcactc	tgggtccacgc	900
ggcgtcggg	gtgggcacgg	ccctggccct	gctaagctgt	gccgcccctg	tgtggcactt	960
ctgcctgcgc	gatcgctggg	gctgcccgcg	ccgagccgcc	gcccagaccg	caggggagct	1020
ctgaaagggg	cctgggggca	tctcgggcac	agacagcccc	acctggggcg	ctcagcctgg	1080
cccccgggaa	agaggaaaac	ccgctgcctc	cagggagggc	tggacggcga	gctgggagcc	1140
agccccaggc	tccagggcca	cggcggagtc	atggttctca	ggactgagcg	cttgtttagg	1200
tccgggtactt	ggcgctttgt	ttcctggctg	aggtctggga	aggaatagaa	aggggcccc	1260
aatTTTTTTT	taagcgcca	gataataaat	aatgtaacct	ttgcggttta	agaggataaa	1320
atggaggata	ttattatgtg	ggtatttata	tgacctttgt	aaccatttaa	aaatgtaaaa	1380
acgacctgac	ttagtaatgc	gaacctatag	tagcagctac	tccagaggct	gaaatgggag	1440
gatctcttga	gcccaggagt	tggagtccag	tccagccagg	gcaacacagc	cagacgcctt	1500
tgttttttat	tttgttttgt	tttggttttt	tgttttttga	ggagtttccc	tctgtcacac	1560
aagctggagg	gcaatggcgc	catctcagct	cactgcaacg	tccacctcct	gggttcaagc	1620
gattctcctg	cctcagcatc	ctaattagtt	gggattacag	gcgcccacca	ccatgcccgg	1680
ctaatttttg	tgttttttta	gtagagacgg	ggtttcacca	tgttgtcagg	ctggtctcaa	1740
actcctgacc	tcaggtactc	caccgcctt	ggtctctcaa	agtgtgggga	ttacaggcat	1800
aagccactgt	gcccaggcag	accccttctt	ttaaagatgt	aaaaccggc	cgggcgcggt	1860
ggctcacgcc	tgtaatcca	gcactttggg	aggctgaggc	gggcagatca	cgaagtcagg	1920
agatcgagac	catcctggct	aacacggtga	aaccccgctc	ctactaaaaa	tacaaaaatt	1980
agccgggcat	ggtggtgggt	acctgtagtc	ccagctactc	cggaggctga	ggcaggagaa	2040
tggcgtgaac	ccgggagggc	gatcttgag	tgagcggaga	ttgcaccact	gcactccagc	2100
ctgggtgaca	gagcaagact	ccctctcaaa	agaaaaagaa	aaaagatgta	aaaaccattc	2160
ttagtttgtg	ggccttacia	atcaggccac	tggccatttg	cttgtagtta	gttgatccat	2220
gtcatgcacc	ctaaaaatgg	ctctgtcact	gtgagtggct	tcagtaggat	tttgagaata	2280
agtttatatt	cttgctaggt	aaaacaaaac	aaaaacgaca	gtaataccaa	ggaatctccc	2340

342-10PCT.txt
 ccccttttta ccctccattt gtgtttattg catatccact ataacaacat taaaggacct 2400
 ttaaaaggaa gt 2412

<210> 248
 <211> 238
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 248

Met Leu Gly Ser Pro Cys Leu Leu Trp Leu Leu Ala Val Thr Phe Leu
 1 5 10 15
 Val Pro Arg Ala Gln Pro Leu Ala Pro Gln Asp Phe Glu Glu Glu Glu
 20 25 30
 Ala Asp Glu Thr Glu Thr Ala Trp Pro Pro Leu Pro Ala Val Pro Cys
 35 40 45
 Asp Tyr Asp His Cys Arg His Leu Gln Val Pro Cys Lys Glu Leu Gln
 50 55 60
 Arg Val Gly Pro Ala Ala Cys Leu Cys Pro Gly Leu Ser Ser Pro Ala
 65 70 75 80
 Gln Pro Pro Asp Pro Pro Arg Met Gly Glu Val Arg Ile Ala Ala Glu
 85 90 95
 Glu Gly Arg Ala Val Val His Trp Cys Ala Pro Phe Ser Pro Val Leu
 100 105 110
 His Tyr Trp Leu Leu Leu Trp Asp Gly Ser Glu Ala Ala Gln Lys Gly
 115 120 125
 Pro Pro Leu Asn Ala Thr Val Arg Arg Ala Glu Leu Lys Gly Leu Lys
 130 135 140
 Pro Gly Gly Ile Tyr Val Val Cys Val Val Ala Ala Asn Glu Ala Gly
 145 150 155 160
 Ala Ser Arg Val Pro Gln Ala Gly Gly Glu Gly Leu Glu Gly Ala Asp
 165 170 175
 Ile Pro Ala Phe Gly Pro Cys Ser Arg Leu Ala Val Pro Pro Asn Pro
 180 185 190
 Arg Thr Leu Val His Ala Ala Val Gly Val Gly Thr Ala Leu Ala Leu
 195 200 205
 Leu Ser Cys Ala Ala Leu Val Trp His Phe Cys Leu Arg Asp Arg Trp
 210 215 220

342-10PCT.txt

Gly Cys Pro Arg Arg Ala Ala Ala Arg Ala Ala Gly Ala Leu
 225 230 235

<210> 249
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 249
 atccctcagc ctaacacc 18

<210> 250
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 250
 gccgtctcag tctcatct 18

<210> 251
 <211> 1024
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 251
 gagcgccagg ggttccagct gcacgtccca ggctctccag cgcgcggcag gccggggcgg 60
 gacgaggaga gctgcgggga caacgcctgt ggctgggtcc ggaggtgcgg gtgcggcgcg 120
 ggacaagcgg gcagcatgct cagggcggtc gggagcctac tgcgccttgg ccgcgggcta 180
 acagtccgct gcggccccgg ggcgcctctc gagggcacgc gacggcccgcc accggctctt 240
 ccgccccggg gtctcccctg ctactccagc ggcggggccc ccagcaattc tgggccccaa 300
 ggtcacgggg agattcaccg agtccccacg cagcgcaggc cttcgcagtt cgacaagaaa 360
 atcctgctgt ggacagggcg tttcaaatac atggaggaga tccgcctctg gatcccgcca 420
 gaaatgatag acaccgcaag aaacaaagct cgagtgaag cttgttacat aatgattgga 480
 ctcacaatta tcgcctgctt tgctgtgata gtgtcagcca aaagggtgt agaacgacat 540
 gaatccttaa caagttggaa cttggcaaag aaagctaagt ggcgtgaaga agctgcattg 600
 gctgcacagg cttaaagctaa atgatattct aagtgaacaa gtgttcacct gaataccatc 660
 cctgtcatca gcaacagtag aagatgggaa aaatagaata ttaccacaaa tatctgccat 720
 ggttttatct tggttaacaag aagcacaatg tcttttttat ttttattttt tagtaaactt 780
 ttactgaagt ataccatgca ttcaaaaagt ggacaaaact gtatacagtc tgatagatat 840
 ttatgtcgtg aacacctgtg taaccactgc caaagtgaag atgtagaata ttggcaacac 900
 ttcacagcct cattcctgcc ttttctcagc cattacctcc caaacatagc agtttttctg 960
 agtttcatca cttttgattc attttgacct tttttgaact ttatataaat ggattttatac 1020

342-10PCT.txt

atta

1024

<210> 252
 <211> 162
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 252

Met Leu Arg Ala Val Gly Ser Leu Leu Arg Leu Gly Arg Gly Leu Thr
 1 5 10 15

Val Arg Cys Gly Pro Gly Ala Pro Leu Glu Ala Thr Arg Arg Pro Ala
 20 25 30

Pro Ala Leu Pro Pro Arg Gly Leu Pro Cys Tyr Ser Ser Gly Gly Ala
 35 40 45

Pro Ser Asn Ser Gly Pro Gln Gly His Gly Glu Ile His Arg Val Pro
 50 55 60

Thr Gln Arg Arg Pro Ser Gln Phe Asp Lys Lys Ile Leu Leu Trp Thr
 65 70 75 80

Gly Arg Phe Lys Ser Met Glu Glu Ile Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu
 85 90 95

Met Ile Asp Thr Ala Arg Asn Lys Ala Arg Val Lys Ala Cys Tyr Ile
 100 105 110

Met Ile Gly Leu Thr Ile Ile Ala Cys Phe Ala Val Ile Val Ser Ala
 115 120 125

Lys Arg Ala Val Glu Arg His Glu Ser Leu Thr Ser Trp Asn Leu Ala
 130 135 140

Lys Lys Ala Lys Trp Arg Glu Glu Ala Ala Leu Ala Ala Gln Ala Lys
 145 150 155 160

Ala Lys

<210> 253
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 253
 attatcgccct gctttgctg

19

<210> 254
 <211> 22

342-10PCT.txt

<212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 254
 ttcccatctt ctactgttgc tg 22

<210> 255
 <211> 852
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 255
 ttagggcgag ttttaaggcac tgtggcagct gtgagataaa gtctggttcc tccccagctg 60
 gctcaggaaa tgttcgcgga tacaacggcg gccccctctg ggcatacctg cctgtggagc 120
 ggagagtgga cgggtgtgagg gggaccggga gaggcaccaa atctggcctg ggggcccagag 180
 aagcttcctc tcagtgaacca caatatgaat gggaacagca agatggcaaa agcttgctga 240
 gtggtacagc gccagcctgg gtagtggcct ccccagcaag ttgcatgtca ctagcttcct 300
 gtggctgtca ctcttgggcc caggcacctc cgaagatcag cacctcctca tgggctcaag 360
 cgaggacagg agcccgtcac ccatgagctc tcaagggcag agccactgtc ctgtctcgat 420
 ggctccaccg tgactccagt ggactttgga cagtggggag caggcccaac agggccactc 480
 ggatgtggtc actctggatt tgggtggatc agcaccaagc tagactcatc cccagccccc 540
 aggtgctgtt gctgctcctg cgtgaggccc catccacagc tgcagctgtg gcagggtggc 600
 tagtggtggc cagcatggcc ctgctgcagc tccacgctgt ggggggctgt gccctgacca 660
 gcagccaccc ctccatgtgg gccacagggg aggagcttag gaagccgcct tggcaagggt 720
 ccgcaggctc tgcgtctggt gtggaagagc tcacggggaa gcactcctgc ccaggacccg 780
 aggagccggc caccgttcag aaggccccag cttgaaggcc tggagagccg cccagcagca 840
 caacacaggg aa 852

<210> 256
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 256
 Met Trp Ser Leu Trp Ile Trp Val Asp Gln His Gln Ala Arg Leu Ile
 1 5 10 15
 Pro Ser Pro Gln Val Leu Leu Leu Leu Leu Arg Glu Ala Pro Ser Thr
 20 25 30
 Ala Ala Ala Val Ala Gly Trp Leu Val Val Ala Ser Met Ala Leu Leu
 35 40 45
 Gln Leu His Ala Val Gly Gly Val Ala Leu Thr Ser Ser His Pro Ser
 50 55 60

342-10PCT.txt

Met Trp Ala Thr Gly Glu Glu Leu Arg Lys Pro Pro Trp Gln Gly Ser
65 70 75 80

Ala Gly Ser Ala Ser Gly Val Glu Glu Leu Thr Gly Lys His Ser Cys
85 90 95

Pro Gly Pro Glu Glu Pro Ala Thr Val Gln Lys Ala Pro Ala
100 105 110

<210> 257
<211> 18
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 257
ttgctgttcc cattcata 18

<210> 258
<211> 19
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 258
gataaagtct ggttcctcc 19

<210> 259
<211> 4231
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 259
gcggccgcct ttgcaagggt gctggacaga tggaactgga agggcagccg tctgccgccc 60
acgaacacct tctcaagcac tttgagtac cacggcttgc aagctggtgg ctggccccc 120
gagtcccggg ctctgaggca cggccgtcga ctttaagcgtt gcatcctgtt acctggagac 180
cctctgagct ctcacctgct acttctgccg ctgcttctgc acagagcccg ggcgaggacc 240
cctccaggat gcagggtccc aacagcaccg gcccggacaa cgcgacgctg cagatgctgc 300
ggaacccggc gatcgcggtg gccctgcccg tgggtgtactc gctggtggcg gcggtcagca 360
tcccgggcaa cctcttctct ctgtgggtgc tgtgccggcg catggggccc agatccccgt 420
cggtcatctt catgatcaac ctgagcgtca cggacctgat gctggccagc gtgttgccctt 480
tccaaatcta ctaccattgc aaccgccacc actgggtatt cggggtgctg ctttgcaacg 540
tggtgaccgt ggccttttac gcaaacatgt attccagcat cctcaccatg acctgtatca 600
gcgtggagcg cttcctgggg gtcctgtacc cgctcagctc caagcgctgg cgccgccgtc 660
gttacgcggt ggccgcgtgt gcagggacct ggctgctgct cctgaccgcc ctgtccccgc 720

342-10PCT.txt

tggcgcgcac	cgatctcacc	tacccggtgc	acgccctggg	catcatcacc	tgcttcgacg	780
tcctcaagtg	gacgatgctc	cccagcgtgg	ccatgtgggc	cgtgttcctc	ttcaccatct	840
tcatectgct	gttcctcatc	ccgttcgtga	tcaccgtggc	ttgttacacg	gccaccatcc	900
tcaagctggt	gcgacaggag	gaggcgacag	gccgggagca	gcggaggcgc	gcggtgggcc	960
tggccgcggt	ggtcttgctg	gcctttgtca	cctgcttcgc	ccccaacaac	ttcgtgctcc	1020
tggcgcacat	cgtgagccgc	ctgttctacg	gcaagagcta	ctaccacgtg	tacaagctca	1080
cgctgtgtct	cagctgcctc	aacaactgtc	tggacccgtt	tgtttattac	tttgcgtccc	1140
gggaattcca	gctgcgcctg	cgggaatatt	tgggctgccg	ccgggtgccc	agagacaccc	1200
tggacacgcg	ccgcgagagc	ctcttctccg	ccaggaccac	gtccgtgcgc	tccgaggccg	1260
gtgcgcaccc	tgaagggatg	gaggggagcca	ccaggcccg	cctccagagg	caggagagt	1320
tgttctgagt	cccggggg	cagcttgag	agccggggg	gcagcttgga	gatccagggg	1380
cgcattggaga	ggccacggtg	ccagagggtc	agggagaaca	gctgcgttgc	tcccaggcac	1440
tgcagaggcc	cgggtgggaa	gggtctccag	gctttattcc	tcccaggcac	tgagaggca	1500
ccgggtgagga	aggggtctcca	ggcttcactc	agggtagaga	aacaagcaaa	gcccagcagc	1560
gcacagggtg	cttggtatcc	tgagagggt	gcctctgcct	ctctgtgtca	ggggacagct	1620
tgtgtcacca	cgcccggtca	atctttgtat	tttttttagt	agagctgggc	tgtcaccccc	1680
gagctcctta	gacactcctc	acacctgtcc	atacccgagg	gtggatattc	aaccagcccc	1740
accgcctacc	cgactcggtt	tctggatata	ctccgtgggc	gaactgcgag	ccccattccc	1800
agctcttctc	cctgctgaca	tcgtccctta	gttggtggtc	tggccttctc	cattctcctc	1860
caggggttct	ggtctccgta	gcccgggtga	cgccgaaatt	tctgtttatt	tcactcaggg	1920
gcactgtggt	tgctgtggtt	ggaattcttc	tttcagagga	gcgcctgggg	ctcctgcaag	1980
tcagctactc	tccgtgcccc	cttcccccca	cacacacacc	ccaccctgtt	gctgaccaag	2040
gtgatttttg	gcacatttgt	tctggcctgg	cttggtggga	ccccaccctt	attctgcttc	2100
tgtgagtccc	tgatagagaa	ggaggtcccc	tcaggcccct	ggaacacact	caggcttccc	2160
tgactcagga	caaggaccac	gggaggcccc	ggtgcggaaa	ggaggctccg	tgagatgggg	2220
tccagcccat	cccaacacaa	gggtgcagct	tgattcggga	gttccccacc	tcctgccccat	2280
tctccgcgtc	cttttacc	atggagagcc	tcagccatgg	caagtccatc	tggagtccag	2340
gaagcaggca	actggcctga	cccatgagac	cgtttgagga	ccaagcagca	gatgcagggtg	2400
tggaccccag	gaacctacag	gggtgtcagc	cgctgagccc	cctccctgct	gtgtgggtgg	2460
tgagcaggct	gggtctttgt	ctgtcttctt	ctacacggca	tgtgcctgca	ccagccccaa	2520
cacctgagct	ggtttagcgc	aaagaagagc	tctgactctc	caggggtgct	gggacatcac	2580
gtggaattgg	atcccaggct	ctcttggg	agaaagacca	ttctggagggt	gggagtggga	2640
gagctgcctg	tctgcccacg	ggctctgcgt	ctccgcagtg	ggtggccttg	gatgcccggc	2700
ccctcccttt	ctgtgcactg	gggacgctga	tggaggctga	agctgctggt	cggaggccct	2760

342-10PCT.txt

```

ctattggtgc ctctctcctg ccgtcatcac tatggcagga aaacagagat ggtttagtaa 2820
tgaattatca ttcccaaacc cgtgtccacc tggaacatca ggatgggacc atgtttgaaa 2880
atcgggtctt tccaaatgta attaagtaag gcgaggccat actgcattta caatgggccc 2940
aatccagtgt ccctatgaga gacggaagag gagacacaga cacaagcag gaggccacat 3000
aaagacagag gcagagactg aagtgatgct gcccgaagcc cagggatgcc tggagtcccc 3060
aggagctggg agaggcagga aggaccctcc cctagagtct ctggagggaa ctggatacaa 3120
ttgcagagtg cactaaacag ttgccccaga aagacatgtc ttgttttaaa gcccagaacc 3180
tgaaattatt atagatttta ttcggttaata aggaactttg catgtgtaat tacttaagga 3240
tatgaagatg agattgtgct ggattattaa gcaccctaaa tgccatgaca ggtgtccttc 3300
caagagacag aagaggagac acagacacag agcaggagga cacgtggaga cagaggcaga 3360
ctggagtgat gcggccacaa gcccagggac acctggagcc cccaggagct gggagaggca 3420
ggaaggatcc tcccctagag cctccagggg gaactggagg atgcgtaaga gaccagaac 3480
ttccacagaa ggaggaaaat taacctcctg cttctctaga ctgttccaaa gctgaaccct 3540
agaaagcaaa gctgatacag aagcatccag gctgcaggag tacaggctgc aagtgtctgag 3600
cgtgggcctt ggggtgtgtct catgggggaa aaaaaactgt gaaaaacctc agagtagcat 3660
cttcacagta acgcacggac gatccctaaa ctgccttgta aacaaaaatg agagcttgag 3720
tcagaggaag ccgagacaat atccttcctc gacaacgtgc gagaaccctg acgtccccc 3780
gcaaaggaag acgttgcaag caggcaaat gcgtcgattt ttttttttg tcagtatgat 3840
gatttttgca gccacttggc tatggagagc agccgacacc ccctcttaca gccgtggatg 3900
tttcctggaa gctgactcag tctgttctact gggtgagctt tgagtgaaaa gataacacag 3960
gtctattgac tcacacacat gttttaagat ggaaaacttt acttctgttc ttggcaggac 4020
atggagagag ggagggattc caaaaagtct cagcctccat caaggcgtgg cagctcatgc 4080
cggtaatctc agcactttgg gaggctcagg cgggaggact gattgagtcc ggggtgttcaa 4140
gggccaacct aggcaacaca gtgagaactc atctctgtaa aaaataaaaa taaaacatta 4200
aaaaaaaaa tgagctttga agtgcacagg g 4231

```

<210> 260
<211> 359
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 260

Met Gln Val Pro Asn Ser Thr Gly Pro Asp Asn Ala Thr Leu Gln Met
1 5 10 15

Leu Arg Asn Pro Ala Ile Ala Val Ala Leu Pro Val Val Tyr Ser Leu
20 25 30

Val Ala Ala Val Ser Ile Pro Gly Asn Leu Phe Ser Leu Trp Val Leu
35 40 45

342-10PCT.txt

Cys Arg Arg Met Gly Pro Arg Ser Pro Ser Val Ile Phe Met Ile Asn
 50 55 60
 Leu Ser Val Thr Asp Leu Met Leu Ala Ser Val Leu Pro Phe Gln Ile
 65 70 75 80
 Tyr Tyr His Cys Asn Arg His His Trp Val Phe Gly Val Leu Leu Cys
 85 90 95
 Asn Val Val Thr Val Ala Phe Tyr Ala Asn Met Tyr Ser Ser Ile Leu
 100 105 110
 Thr Met Thr Cys Ile Ser Val Glu Arg Phe Leu Gly Val Leu Tyr Pro
 115 120 125
 Leu Ser Ser Lys Arg Trp Arg Arg Arg Arg Tyr Ala Val Ala Ala Cys
 130 135 140
 Ala Gly Thr Trp Leu Leu Leu Leu Thr Ala Leu Ser Pro Leu Ala Arg
 145 150 155 160
 Thr Asp Leu Thr Tyr Pro Val His Ala Leu Gly Ile Ile Thr Cys Phe
 165 170 175
 Asp Val Leu Lys Trp Thr Met Leu Pro Ser Val Ala Met Trp Ala Val
 180 185 190
 Phe Leu Phe Thr Ile Phe Ile Leu Leu Phe Leu Ile Pro Phe Val Ile
 195 200 205
 Thr Val Ala Cys Tyr Thr Ala Thr Ile Leu Lys Leu Leu Arg Thr Glu
 210 215 220
 Glu Ala His Gly Arg Glu Gln Arg Arg Arg Ala Val Gly Leu Ala Ala
 225 230 235 240
 Val Val Leu Leu Ala Phe Val Thr Cys Phe Ala Pro Asn Asn Phe Val
 245 250 255
 Leu Leu Ala His Ile Val Ser Arg Leu Phe Tyr Gly Lys Ser Tyr Tyr
 260 265 270
 His Val Tyr Lys Leu Thr Leu Cys Leu Ser Cys Leu Asn Asn Cys Leu
 275 280 285
 Asp Pro Phe Val Tyr Tyr Phe Ala Ser Arg Glu Phe Gln Leu Arg Leu
 290 295 300
 Arg Glu Tyr Leu Gly Cys Arg Arg Val Pro Arg Asp Thr Leu Asp Thr
 305 310 315 320

342-10PCT.txt

Arg Arg Glu Ser Leu Phe Ser Ala Arg Thr Thr Ser Val Arg Ser Glu
 325 330 335

Ala Gly Ala His Pro Glu Gly Met Glu Gly Ala Thr Arg Pro Gly Leu
 340 345 350

Gln Arg Gln Glu Ser Val Phe
 355

<210> 261
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 261
 cctgttacct ggagaccct 19

<210> 262
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 262
 accagcgagt acaccacg 18

<210> 263
 <211> 717
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 263
 ggccgggctg gggcttcagc gggaggcagc agaggggaag tggtcagcgt ggcgaatgac 60
 ggaagaaact cgcattgtct actggatcaa ggacagacag ctcaccaacc gtgacagcac 120
 catactggaa cttcaaaaag ttctgaaaac atgttgtgct cagagcatga aaattttctg 180
 ctgtcttttg aactttgtct acaaacagtt agaagatgca gcccaagggc tcaccatggg 240
 tggcgatgtt gaagaacatg aagaccttac tgctgatagc accatcttca aatttgtgga 300
 agcttataca gagtgggagg tgaagagggtg gtcagacaac aatctgataa tgaaacaaac 360
 aaatgtgaag agaagacgct tagatgatgt tggccctgaa ttggaaaagg ctgtctggga 420
 gctcggctgc ccaccagca ttcagtgtct gctacctcct gtctgttatg cttgtgtctg 480
 gttttttcaa gttttaattt tttttttaat tcttagtttt tgtgggtaca tagtaggtgt 540
 atatatttat gggttacatg agatgttttg atacaggcat gcaatatgta ataatcacct 600
 catggagaat ggggtacca tcacatcaag catttatcct ttgtgttaca aacggtccag 660
 ttagactctt ttagttatta ttaaaatgta caattaaatt atttttgact atagtca 717

342-10PCT.txt

<210> 264
 <211> 171
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 264

Met Thr Glu Glu Thr Arg Ile Val Tyr Trp Ile Lys Asp Arg Gln Leu
 1 5 10 15

Thr Asn Arg Asp Ser Thr Ile Leu Glu Leu Gln Lys Val Leu Lys Thr
 20 25 30

Cys Cys Ala Gln Ser Met Lys Ile Phe Cys Cys Leu Trp Asn Phe Val
 35 40 45

Tyr Lys Gln Leu Glu Asp Ala Ala Gln Gly Leu Thr Met Gly Gly Asp
 50 55 60

Val Glu Glu His Glu Asp Leu Thr Ala Asp Ser Thr Ile Phe Lys Phe
 65 70 75 80

Val Glu Ala Tyr Thr Glu Trp Glu Val Lys Arg Trp Ser Asp Asn Asn
 85 90 95

Leu Ile Met Lys Gln Thr Asn Val Lys Arg Arg Arg Leu Asp Asp Val
 100 105 110

Gly Pro Glu Leu Glu Lys Ala Val Trp Glu Leu Gly Cys Pro Pro Ser
 115 120 125

Ile Gln Cys Leu Leu Pro Pro Val Cys Tyr Ala Cys Val Trp Phe Phe
 130 135 140

Gln Val Leu Ile Phe Phe Leu Ile Leu Ser Phe Cys Gly Tyr Ile Val
 145 150 155 160

Gly Val Tyr Ile Tyr Gly Leu His Glu Met Phe
 165 170

<210> 265
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 265
 ttcaacatcg ccacccat

18

<210> 266
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>

<223> oligonukleotid

<400> 266

cagcagaggg gaagtgggtca

20

<210> 267

<211> 390

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 267

atggaagtga tattaccaga caaacctcag gtagatgcac tggcctttct agctgctgtc 60

accatgctgt ggataacgct gcccatgagt ctttttcag aagcagagaa attggcatgg 120

gatctggagg ttggaggttt agctggacag ccccttaaag ttttactcc acgtaaaaaa 180

ggttctgggg aagtgggtga tgcttctcag tcgccagca gaagcaatga tggccagcat 240

tcctgcattg gccacagcag agatctctgc tgctacactg ctcagaccct cataatctcc 300

tacacatcaa atggtctttc tccttttagca actccaccct tccaccctat tcctggaaac 360

tgctacgaca gtgttgatta taaaatatag 390

<210> 268

<211> 129

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 268

Met Glu Val Ile Leu Pro Asp Lys Pro Gln Val Asp Ala Leu Ala Phe
1 5 10 15Leu Ala Ala Val Thr Met Leu Trp Ile Thr Leu Pro Met Ser Pro Phe
20 25 30Ala Glu Ala Glu Lys Leu Ala Trp Asp Leu Glu Val Gly Gly Leu Ala
35 40 45Gly Gln Pro Leu Lys Val Phe Thr Pro Arg Lys Lys Gly Ser Gly Glu
50 55 60Val Gly Asp Ala Ser Gln Ser Pro Ser Arg Ser Asn Asp Gly Gln His
65 70 75 80Ser Cys Ile Gly His Ser Arg Asp Leu Cys Cys Tyr Thr Ala Gln Thr
85 90 95Leu Ile Ile Ser Tyr Thr Ser Asn Gly Leu Ser Pro Leu Ala Thr Pro
100 105 110Pro Phe His Pro Ile Pro Gly Asn Cys Tyr Asp Ser Val Asp Tyr Lys
115 120 125

file

<210> 269
<211> 2856
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 269
atggccaaaa gaaatctcag cactgtgaca gagttcattc ttgtagtctt cacagatcac 60
cctgaactgg cagttccact cttcctagtg tttctcagtt tctatcttgt cacttttctg 120
gggaatgggg ggatgatcat tctaatacaa gtggatgccc aactccacac ccccggtgtac 180
ttcttcctga gccaccttgc tttcctggat gcctgctgtg cctcagtaat caccctcag 240
attctggcca cactggccac agacaagaca gttatctcct atggctgccg tgctgtgcag 300
ttctctttct tcaccatatg tgcaggcaca gagtgttacc tgctgtcagt gatggcctat 360
gaccgctttg ttgccattag caatccactg cactgtaaca tgaccatgac tccagggtacc 420
tgcaggggtct ttttgccag tgccttcac tgtgggggtg caggggcat tctgcatacc 480
acgtgcacct tcaccctctc cttctgttgt gacaatcaga tcaacttctt cttctgtgac 540
ctcccacccc tgctgaagct cgcctgcagc agcatgacac aaactgagat tgtcattctc 600
ctttgtgcaa aatgcatgtt cctagccaat gtcattggtta tcctgatctg ctacatgctc 660
attatcagag ccatttttgag ggtgaagtcg gcaggaggcc tcctgatagc atctgctcat 720
ttcgatgcat atgtatatga gacaggcatc aactacaaca cagtttatgg ctcaggaaag 780
gcagtagggg ggtcctggag gagcctgcgg gaaaccaacc acatgagacc aggaaatact 840
tcaaaacact cagcagccca gctgcatcaa tgcctcatcc agcaagttgg cagggtggccc 900
ttgcagagca tgcccttccc cgtttctgca gggccacctt ataagtcagt gcagcctctc 960
cctggagacc cccggcctct cctgtgcac accggattat ttctgacttt gaagatgatg 1020
gggtgtgggc ccaggaggcc cagggaacagg aagtctgact tcttcataaa cacagaccct 1080
ggtgcagggt caccagaaga acagagggtg ggatgggaag ggcaccttc cactcctat 1140
accctggggc tgtctctgcc agtcaacttc ggcctgaaat gtccatggtg gacactatct 1200
ggacccccag ctacctgcca acgtccagac ctgcagacac cttctccacc aaaggagata 1260
tgttcatccg ggctgcgacc cttacacac agcgtggac cagacagaag tcaagttcca 1320
gcagcctccg gagcagccac tatgctgaca aaggggctgc ccgacatcac tgtgggactg 1380
cagatttatg actcctgcat ctcagggatc caggctctgg ggagcaccct ggccctgctg 1440
tccaatcagc ttccaccac aaccaactat gcttgtggct cccagcaaca tctcctgggc 1500
gtgggttgag ggatgacctt cctggagtca gagcccatgt ctgagctgct ctccatctac 1560
agagtccctc agggccaaag actcacaaa aactttgaag taaaagaact tgtctgcaca 1620
tatctggtag gacagcttcc ttatggcctg gtcagttatg acaacagcaa ctttgagtgg 1680
ctggatcagc agctgcagaa gcagatcggg ggcgaggac ttctgttgg cgctgcgccc 1740

197/223

342-10PCT.txt

```

agccgtgtag ccaggcaaca gtctgatgag gaagctgtgg gaggagtgca gggatacagg 1800
tggtctggat taggggcttc catccaaagt gccagagaag gggcttggca tcgcacaggg 1860
ctggagaaca tgaccactgc ccacctgtct gccttcaaac ttcctgatct aactgccact 1920
taccaagcct acctggcagc caaagccctg tgggttgctt atcagaactt gatgtcctgc 1980
tctgagagag agggaccatt cctgggaggg acgtatgcca atgcatggga agccaggctt 2040
tctcaggtta acttcaccac caaagcccaa gaagaggttt tcttcgcaa agatggggaa 2100
gtgctgacaa cgtttgacat taaaaacatc tatgtttctc cagacctgtc aggacagaca 2160
gccattgttg gacactttga cttcagagca ctttctggaa aagagcttct gttggatgac 2220
agcgcaattg tctgggcaga aggaccctta aagattagag ctgagagAAC cctaagaacc 2280
aagaccacac agcacctctc acatcccaag ctccaggagt cccttcctct gtctgcaacg 2340
aaaaacgtcc tgtggaaacc aggaagtcaa ccctatttga gaagtcaaaa tgctgctaca 2400
aaagccttcc ctgaccaga agagaaatcg caatgtcacc agtttctctt tctcccttca 2460
gatagtgttg catgtcagaa gtgctctgac aaccagtggc ccaatgtgca gaagggcgag 2520
tgcaccccca aaacccttga cttcttggtc tatcacaagc cccttgacac agcgttggct 2580
gtctgcacag ccctgctctt tctccttgcc ctggccatct taggcatctt ccatgttgtc 2640
tgctcctgtg tctgggtgtc cttcatacct gccacatgc atgccacag caaagacacc 2700
atggccatgg aggtctttgt catcttggca tcagcaggag gcctcatgtc ctccctcttc 2760
ttttccaaat gctacatcat ccttctccat cctgaaaaga acacaaaaga ccaaagtgtt 2820
ggccggcatc atcgcaagtg ggaaaaactg aagtga 2856

```

<210> 270
 <211> 951
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 270

Met Ala Lys Arg Asn Leu Ser Thr Val Thr Glu Phe Ile Leu Val Val
 1 5 10 15

Phe Thr Asp His Pro Glu Leu Ala Val Pro Leu Phe Leu Val Phe Leu
 20 25 30

Ser Phe Tyr Leu Val Thr Phe Leu Gly Asn Gly Gly Met Ile Ile Leu
 35 40 45

Ile Gln Val Asp Ala Gln Leu His Thr Pro Val Tyr Phe Phe Leu Ser
 50 55 60

His Leu Ala Phe Leu Asp Ala Cys Cys Ala Ser Val Ile Thr Pro Gln
 65 70 75 80

Ile Leu Ala Thr Leu Ala Thr Asp Lys Thr Val Ile Ser Tyr Gly Cys
 85 90 95

Arg Ala Val Gln Phe Ser Phe Phe Thr Ile Cys Ala Gly Thr Glu Cys
 100 105 110
 Tyr Leu Leu Ser Val Met Ala Tyr Asp Arg Phe Val Ala Ile Ser Asn
 115 120 125
 Pro Leu His Cys Asn Met Thr Met Thr Pro Gly Thr Cys Arg Val Phe
 130 135 140
 Leu Ala Ser Ala Phe Ile Cys Gly Val Ser Gly Ala Ile Leu His Thr
 145 150 155 160
 Thr Cys Thr Phe Thr Leu Ser Phe Cys Cys Asp Asn Gln Ile Asn Phe
 165 170 175
 Phe Phe Cys Asp Leu Pro Pro Leu Leu Lys Leu Ala Cys Ser Ser Met
 180 185 190
 Thr Gln Thr Glu Ile Val Ile Leu Leu Cys Ala Lys Cys Met Phe Leu
 195 200 205
 Ala Asn Val Met Val Ile Leu Ile Cys Tyr Met Leu Ile Ile Arg Ala
 210 215 220
 Ile Leu Arg Val Lys Ser Ala Gly Gly Leu Leu Ile Ala Ser Ala His
 225 230 235 240
 Phe Asp Ala Tyr Val Tyr Glu Thr Gly Ile Asn Tyr Asn Thr Val Tyr
 245 250 255
 Gly Ser Gly Lys Ala Val Gly Trp Ser Trp Arg Ser Leu Arg Glu Thr
 260 265 270
 Asn His Met Arg Pro Gly Asn Thr Ser Lys His Ser Ala Ala Gln Leu
 275 280 285
 His Gln Cys Leu Ile Gln Gln Val Gly Arg Trp Pro Leu Gln Ser Met
 290 295 300
 Pro Phe Pro Val Ser Ala Gly Pro Pro Tyr Lys Ser Val Gln Pro Leu
 305 310 315 320
 Pro Gly Asp Pro Arg Pro Leu Leu Cys Ile Thr Gly Leu Phe Leu Thr
 325 330 335
 Leu Lys Met Met Gly Cys Gly Pro Arg Arg Pro Arg Asp Arg Lys Ser
 340 345 350
 Asp Phe Phe Ile Asn Thr Asp Pro Gly Ala Gly Ser Pro Glu Glu Gln
 355 360 365

Arg Cys Gly Trp Glu Gly His Pro Ser His Ser Tyr Thr Leu Gly Leu
 370 375 380
 Ser Leu Pro Val Asn Phe Gly Leu Lys Cys Pro Trp Trp Thr Leu Ser
 385 390 395 400
 Gly Pro Pro Ala Thr Cys Gln Arg Pro Asp Leu Gln Thr Pro Ser Pro
 405 410 415
 Pro Lys Glu Ile Cys Ser Ser Gly Leu Arg Pro Leu Thr His Ser Ala
 420 425 430
 Gly Pro Asp Arg Ser Gln Val Pro Ala Ala Ser Gly Ala Ala Thr Met
 435 440 445
 Leu Thr Lys Gly Leu Pro Asp Ile Thr Val Gly Leu Gln Ile Tyr Asp
 450 455 460
 Ser Cys Ile Ser Gly Ile Gln Ala Leu Gly Ser Thr Leu Ala Leu Leu
 465 470 475 480
 Ser Asn Gln Leu Pro Pro Thr Thr Asn Tyr Ala Cys Gly Ser Gln Gln
 485 490 495
 His Leu Leu Gly Val Val Gly Gly Met Thr Phe Leu Glu Ser Glu Pro
 500 505 510
 Met Ser Glu Leu Leu Ser Ile Tyr Arg Val Pro Gln Gly Gln Arg Leu
 515 520 525
 Thr Lys Asn Phe Glu Val Lys Glu Leu Val Cys Thr Tyr Leu Val Gly
 530 535 540
 Gln Leu Pro Tyr Gly Leu Val Ser Tyr Asp Asn Ser Asn Phe Glu Trp
 545 550 555 560
 Leu Asp Gln Gln Leu Gln Lys Gln Ile Gly Gly Glu Gly Leu Pro Val
 565 570 575
 Gly Ala Ala Pro Ser Arg Val Ala Arg Gln Gln Ser Asp Glu Glu Ala
 580 585 590
 Val Gly Gly Val Gln Gly Tyr Arg Trp Ser Gly Leu Gly Ala Ser Ile
 595 600 605
 Gln Ser Ala Arg Glu Gly Ala Trp His Arg Thr Gly Leu Glu Asn Met
 610 615 620
 Thr Thr Ala His Leu Ser Ala Phe Lys Leu Pro Asp Leu Thr Ala Thr
 625 630 635 640

342-10PCT.txt

Tyr Gln Ala Tyr Leu Ala Ala Lys Ala Leu Trp Val Ala Tyr Gln Asn
 645 650 655
 Leu Met Ser Cys Ser Glu Arg Glu Gly Pro Phe Leu Gly Gly Thr Tyr
 660 665 670
 Ala Asn Ala Trp Glu Ala Arg Leu Ser Gln Val Asn Phe Thr Thr Lys
 675 680 685
 Ala Gln Glu Glu Val Phe Phe Ala Lys Asp Gly Glu Val Leu Thr Thr
 690 695 700
 Phe Asp Ile Lys Asn Ile Tyr Val Leu Pro Asp Leu Ser Gly Gln Thr
 705 710 715 720
 Ala Ile Val Gly His Phe Asp Phe Arg Ala Pro Ser Gly Lys Glu Leu
 725 730 735
 Leu Leu Asp Asp Ser Ala Ile Val Trp Ala Glu Gly Pro Leu Lys Ile
 740 745 750
 Arg Ala Glu Arg Thr Leu Arg Thr Lys Thr Thr Gln His Leu Ser His
 755 760 765
 Pro Lys Leu Gln Glu Ser Leu Pro Leu Ser Ala Thr Lys Asn Val Leu
 770 775 780
 Trp Lys Pro Gly Ser Gln Pro Tyr Leu Arg Ser Gln Asn Ala Ala Thr
 785 790 795 800
 Lys Ala Phe Pro Asp Pro Glu Glu Lys Ser Gln Cys His Gln Phe Leu
 805 810 815
 Phe Leu Pro Ser Asp Ser Val Ala Cys Gln Lys Cys Ser Asp Asn Gln
 820 825 830
 Trp Pro Asn Val Gln Lys Gly Glu Cys Ile Pro Lys Thr Leu Asp Phe
 835 840 845
 Leu Phe Tyr His Lys Pro Leu Asp Thr Ala Leu Ala Val Cys Thr Ala
 850 855 860
 Leu Leu Phe Leu Leu Ala Leu Ala Ile Leu Gly Ile Phe His Val Val
 865 870 875 880
 Cys Ser Cys Val Trp Val Ser Phe Ile Pro Ala His Met His Ala His
 885 890 895
 Ser Lys Asp Thr Met Ala Met Glu Val Phe Val Ile Leu Ala Ser Ala
 900 905 910

Pro Leu Ala Leu Pro Pro Gly Gly Asn Gly Ser Ala Thr Pro Asp Asn
20 25 30

202/223

342-10PCT.txt

Gly Thr Thr Pro Gly Ala Glu Gly Trp Arg Gln Leu Leu Gly Leu Leu
 35 40 45

Pro Glu His Met Ala Glu Lys Leu Cys Glu Ala Trp Ala Phe Gly Gln
 50 55 60

Ser His Gln Thr Gly Val Val Ala Leu Gly Leu Leu Thr Cys Leu Leu
 65 70 75 80

Ala Met Leu Leu Ala Gly Arg Ile Arg Leu Arg Arg Ile Asp Ala Phe
 85 90 95

Cys Thr Cys Leu Trp Ala Leu Leu Leu Gly Leu His Leu Ala Glu Gln
 100 105 110

His Leu Gln Ala Ala Ser Pro Ser Trp Leu Asp Thr Leu Lys Phe Ser
 115 120 125

Thr Thr Ser Leu Cys Cys Leu Val Gly Phe Thr Ala Ala Val Ala Thr
 130 135 140

Arg Lys Ala Thr Gly Pro Arg Arg Phe Arg Pro Arg Arg Phe Phe Pro
 145 150 155 160

Gly Asp Ser Ala Gly Leu Phe Pro Thr Ser Pro Ser Leu Ala Ile Pro
 165 170 175

His Pro Ser Val Gly Gly Ser Pro Ala Ser Leu Phe Ile Pro Ser Pro
 180 185 190

Pro Ser Phe Leu Pro Leu Ala Asn Gln Ala Ala Leu Pro Val Ser Ser
 195 200 205

Thr Asp Leu Thr Leu Leu Ile Cys Leu Ala Ala Ser Ala Gly Pro Ser
 210 215 220

Leu Trp Glu Pro Tyr Pro Leu
 225 230

<210> 273
 <211> 1806
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 273
 gaggaggcgc gcgtcgccgc cccgcgtccc gcctgcggcc cgcgcccccg gcgtcaccgc 60
 ctctgccccg cctgcccgcc tgcccgcctg cccgcctacc cgcctaccgc cctacccgcc 120
 tccccccctg ccggcctgcc gtccttcac gcggagagcc atggagggag tgagcgcgct 180
 gctggccccg tgccccacgg ccggcctggc cggcggcctg ggggtcacgg cgtgcgccgc 240
 ggccggcgctg ttgctctacc ggatcgcgcg gaggatgaag ccaacgcaca cgatggtcaa 300

203/223

342-10PCT.txt

```

ctgctgggttc tgcaaccagg atacgctggt gccctatggg aaccgcaact gctgggactg 360
tccccactgc gagcagtaca acggcttcca ggagaacggc gactacaaca agccgatccc 420
cgcccagtac ttggagcacc tgaaccacgt ggtgagcagc gcgcccagcc tgcgcgaccc 480
ttcgcagccg cagcagtggg tgagcagcca agtcctgctg tgcaagaggt gcaaccacca 540
ccagaccacc aagatcaagc agctggccgc cttcgctccc cgcgaggagg gcaggatga 600
cgaggaggtc gaggtgtacc ggcatcacct ggagcagatg tacaagctgt gccggccgtg 660
ccaagcggct gtggagtact acatcaagca ccagaaccgc cagctgcgcg ccctgttgct 720
cagccaccag ttcaagcgcc gggaggccga ccagaccac gcacagaact tctcctcgc 780
cgtgaagtcc ccggtccagg tcatcctgct ccgtgccctc gccttcctgg cctgcgcctt 840
cctactgacc accgcgctgt atggggccag cggacacttc gccccaggca ccactgtgcc 900
cctggccctg ccacctgggt gcaatggctc agccacacct gacaatggca ccaccttgg 960
ggccgagggc tggcggcagt tgctgggcct actccccgag cacatggcgg agaagctgtg 1020
tgaggcctgg gcctttgggc agagccacca gacgggcgtc gtggcactgg gcctactcac 1080
ctgcctgctg gcaatgctgc tggttgccg catcaggctc cggaggatcg atgccttctg 1140
cacctgcctg tgggccctgc tgctggggct gcacctggct gagcagcacc tgcaggccgc 1200
ctcgcctagc tggctagaca cgctcaagtt cagcaccaca tctttgtgct gcctggttgg 1260
cttcacggcg gctgtggcca caaggaaggc aacggggcca cggaggttcc ggccccgaag 1320
gttcttccca ggagactctg ccggcctttt ccccaccagc cccagcttgg ccatccctca 1380
cccgagtgtc ggaggctctc cagcgtctct gttcatcccc agcccgccca gcttcttgcc 1440
cctcgccaac caagcagctc ttccggtctc ctcgacggac ctcacctcc tcatttgcct 1500
ggccgcctca gccgggccct ctctctggga accataccct ctctgactcg agcagactcc 1560
ggctatctgt tcagcggtag ccgcccacca tctcagggtg ctcgatctgg gggagtttcc 1620
tgttttcaga ttacttctct cttcttgtcg gggaagctgc ccctccgtcc catcctttcc 1680
cagggccttc cgggggcggc tcggtgggccc tccagtccgg ctctctggcc acgggaggcc 1740
ctcatcagcc tgccggtcaa cctgagggac gaagtgtgtt gtccggcacc cctggagagg 1800
cccaaa 1806

```

<210> 274
<211> 461
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 274

Met Glu Gly Val Ser Ala Leu Leu Ala Arg Cys Pro Thr Ala Gly Leu
1 5 10 15

Ala Gly Gly Leu Gly Val Thr Ala Cys Ala Ala Ala Gly Val Leu Leu
20 25 30

342-10PCT.txt

Tyr Arg Ile Ala Arg Arg Met Lys Pro Thr His Thr Met Val Asn Cys
 35 40 45

Trp Phe Cys Asn Gln Asp Thr Leu Val Pro Tyr Gly Asn Arg Asn Cys
 50 55 60

Trp Asp Cys Pro His Cys Glu Gln Tyr Asn Gly Phe Gln Glu Asn Gly
 65 70 75 80

Asp Tyr Asn Lys Pro Ile Pro Ala Gln Tyr Leu Glu His Leu Asn His
 85 90 95

Val Val Ser Ser Ala Pro Ser Leu Arg Asp Pro Ser Gln Pro Gln Gln
 100 105 110

Trp Val Ser Ser Gln Val Leu Leu Cys Lys Arg Cys Asn His His Gln
 115 120 125

Thr Thr Lys Ile Lys Gln Leu Ala Ala Phe Ala Pro Arg Glu Glu Gly
 130 135 140

Arg Tyr Asp Glu Glu Val Glu Val Tyr Arg His His Leu Glu Gln Met
 145 150 155 160

Tyr Lys Leu Cys Arg Pro Cys Gln Ala Ala Val Glu Tyr Tyr Ile Lys
 165 170 175

His Gln Asn Arg Gln Leu Arg Ala Leu Leu Leu Ser His Gln Phe Lys
 180 185 190

Arg Arg Glu Ala Asp Gln Thr His Ala Gln Asn Phe Ser Ser Ala Val
 195 200 205

Lys Ser Pro Val Gln Val Ile Leu Leu Arg Ala Leu Ala Phe Leu Ala
 210 215 220

Cys Ala Phe Leu Leu Thr Thr Ala Leu Tyr Gly Ala Ser Gly His Phe
 225 230 235 240

Ala Pro Gly Thr Thr Val Pro Leu Ala Leu Pro Pro Gly Gly Asn Gly
 245 250 255

Ser Ala Thr Pro Asp Asn Gly Thr Thr Pro Gly Ala Glu Gly Trp Arg
 260 265 270

Gln Leu Leu Gly Leu Leu Pro Glu His Met Ala Glu Lys Leu Cys Glu
 275 280 285

Ala Trp Ala Phe Gly Gln Ser His Gln Thr Gly Val Val Ala Leu Gly
 290 295 300

342-10PCT.txt

Leu Leu Thr Cys Leu Leu Ala Met Leu Leu Ala Gly Arg Ile Arg Leu
 305 310 315 320

Arg Arg Ile Asp Ala Phe Cys Thr Cys Leu Trp Ala Leu Leu Leu Gly
 325 330 335

Leu His Leu Ala Glu Gln His Leu Gln Ala Ala Ser Pro Ser Trp Leu
 340 345 350

Asp Thr Leu Lys Phe Ser Thr Thr Ser Leu Cys Cys Leu Val Gly Phe
 355 360 365

Thr Ala Ala Val Ala Thr Arg Lys Ala Thr Gly Pro Arg Arg Phe Arg
 370 375 380

Pro Arg Arg Phe Phe Pro Gly Asp Ser Ala Gly Leu Phe Pro Thr Ser
 385 390 395 400

Pro Ser Leu Ala Ile Pro His Pro Ser Val Gly Gly Ser Pro Ala Ser
 405 410 415

Leu Phe Ile Pro Ser Pro Pro Ser Phe Leu Pro Leu Ala Asn Gln Ala
 420 425 430

Ala Leu Pro Val Ser Ser Thr Asp Leu Thr Leu Leu Ile Cys Leu Ala
 435 440 445

Ala Ser Ala Gly Pro Ser Leu Trp Glu Pro Tyr Pro Leu
 450 455 460

<210> 275
 <211> 600
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (460)..(461)
 <223> any

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (530)..(531)
 <223> any

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (574)..(575)
 <223> any

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (577)..(578)
 <223> any

206/223
342-10PCT.txt

```
<400> 275
tcaagtctga cttgcatcta cactgcgggc aagatgcggc tgcaagaccg catcgccacg      60
ttctttcttcc caaaaggcat gatgctcacc acggctgcgc tgatgctctt cttcttacac      120
ctgggcatct tcatcagaga cgtgcacaac ttctgcatca cctaccacta tgaccacatg      180
agcttttact acacggtcgt cctgatgttc tcccagggtga tcagcatctg ctgggctgcc      240
atgggggtcac tctatgctga gatgacagaa aacaagtacg tctgcttctc cgccctgacc      300
atcctgagtg agtggcagga gggggagggt gcaagaggga gcggggagct ttggaaccct      360
gagatgtggc aaggagtagc caggggaaggg tactggggct catggggggc tctgtcccc      420
gcccagtgct caacggagcc atgctcttca accgcctgtn cttggagttt ctggccatcg      480
agtaccggga ggagcaccac tgaggcctgg ggagtcggaa cagggctaan gagggggaag      540
caaaaggctg cctcgggtgt ttttaataaag ctgntgntta tttccaaaaa aaaaaaaaaa      600
```

```
<210> 276
<211> 174
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

```
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (128)..(129)
<223> i
```

```
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (151)..(152)
<223> any
```

```
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (166)..(168)
<223> any
```

```
<400> 276
Met Met Leu Thr Thr Ala Ala Leu Met Leu Phe Phe Leu His Leu Gly
1          5          10          15
Ile Phe Ile Arg Asp Val His Asn Phe Cys Ile Thr Tyr His Tyr Asp
20          25          30
His Met Ser Phe His Tyr Thr Val Val Leu Met Phe Ser Gln Val Ile
35          40          45
Ser Ile Cys Trp Ala Ala Met Gly Ser Leu Tyr Ala Glu Met Thr Glu
50          55          60
Asn Lys Tyr Val Cys Phe Ser Ala Leu Thr Ile Leu Ser Glu Trp Gln
65          70          75          80
```

Thr Cys Ile Ala phe Val Met Pro phe Ile Tyr Arg Gly Gly Trp Ser
50 55 60

208/223

342-10PCT.txt

Arg His Ala Gly Tyr His Pro Tyr Leu Gly Cys Ile Val Met Thr Leu
65 70 75 80

Ala Val Leu Gln Pro Leu Leu Ala Val Phe Arg Pro Pro Leu His Asp
85 90 95

Pro Arg Arg Gln Met Phe Asn Trp Thr His Trp Ser Met Gly Thr Ala
100 105 110

Ala Arg Ile Ile Ala Val Ala Ala Met Phe Leu Gly Met Asn Leu Pro
115 120 125

Gly Leu Asn Leu Pro Asp Ser Trp Lys Thr Tyr Ala Met Thr Asp Ser
130 135 140

<210> 279
<211> 293
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 279
 tttttttttt tttttttaag gctgaagcaa ataggaacgt atatttctca tgaatccaaa 60
 gcaaagacac aggaagtgtt ggcattcttt tggtggctgg tagctcttga ccttctcttc 120
 aaggttgcca catgccttag cagcagctca tgacttcacg ttctcaccgt attcgaaggc 180
 aggaagcatg gagtagctgg cagctgcgtt tgacacagac tgccctcgga ccccttctcc 240
 gcgcagtgcg actcgcaatt gtctggagca cgttggcagc agccctcgtg ccg 293

<210> 280
<211> 45
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 280

Arg His Glu Gly Cys Cys Gln Arg Ala Pro Asp Asn Cys Glu Ser His
1 5 10 15

Cys Ala Glu Lys Gly Ser Glu Gly Ser Leu Cys Gln Thr Gln Leu Pro
20 25 30

Ala Thr Pro Cys Phe Leu Pro Ser Asn Thr Val Arg Thr
35 40 45

<210> 281
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 281

Cys Gln Lys Gln Arg Asn Trp His Gly Ile Trp Arg Leu Glu Val
1 5 10 15

342-10PCT.txt

<210> 282

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 282

Met Ala Lys Gln Gly Glu Met Asn Thr Ser Thr Ser Cys
 1 5 10

<210> 283

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 283

Pro Lys Arg Gly Gly Arg Ala Gly Arg Glu His Ser Cys
 1 5 10

<210> 284

<211> 91

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 284

Arg Phe Gln Arg Asn Thr Gly Glu Met Ser Ser Asn Ser Thr Ala Leu
 1 5 10 15

Ala Leu Val Arg Pro Ser Ser Ser Gly Leu Ile Asn Ser Asn Thr Asp
 20 25 30

Asn Asn Leu Ala Val Tyr Asp Leu Ser Arg Asp Ile Leu Asn Asn Phe
 35 40 45

Pro His Ser Ile Ala Arg Gln Lys Arg Ile Leu Val Asn Leu Ser Met
 50 55 60

Val Glu Asn Lys Leu Val Glu Leu Glu His Thr Leu Leu Ser Lys Gly
 65 70 75 80

Phe Arg Gly Ala Ser Pro His Arg Lys Ser Thr
 85 90

<210> 285

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 285

Cys Lys Tyr Arg Arg Phe Gln Arg Asn Thr Gly Glu Met Ser Ser
 1 5 10 15

<210> 286

<211> 14

<212> PRT

342-10PCT.txt

<213> Homo sapiens

<400> 286

Cys Lys Gly Phe Arg Gly Ala Ser Pro His Arg Lys Ser Thr
 1 5 10

<210> 287

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 287

Met Ala Cys Ile Tyr Pro Thr Thr Phe Tyr Thr Ser Leu Pro Thr Lys
 1 5 10 15

Ser Leu Asn

<210> 288

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 288

Ala Pro Pro Ser Cys Arg Glu Cys Tyr Gln Ser Leu His Tyr Arg Gly
 1 5 10 15

Glu Met Gln Gln Tyr Phe Thr Tyr His Thr His Ile Glu Arg Ser Cys
 20 25 30

Tyr Gly Asn Leu Ile Glu Glu Cys Val Glu Ser Gly Lys Ser Tyr Tyr
 35 40 45

Lys Val Lys Asn Leu Gly Val Cys Gly Ser Arg Asn Gly Ala Ile Cys
 50 55 60

Pro Arg Gly Lys Gln Trp Leu Cys Phe Thr Lys Ile Gly Gln Trp Gly
 65 70 75 80

Val Asn Thr Gln Val Leu Glu Asp Ile Lys Arg Glu Gln Ile Ile Ala
 85 90 95

Lys Ala Lys Ala Ser Lys Pro Thr Thr Pro Pro Glu Asn Arg Pro Arg
 100 105 110

His Phe His Ser Phe Ile Gln Lys Leu
 115 120

<210> 289

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 289

342-10PCT.txt

Cys Glu Asn Arg Pro Arg His Phe His Ser Phe Ile Gln Lys Leu
 1 5 10 15

<210> 290
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 290

Cys Ile Tyr Pro Thr Thr Phe Tyr Thr Ser Leu Pro Thr
 1 5 10

<210> 291
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 291

Cys Lys Glu Asp Glu Leu Val Arg Asp Ser Pro Ala Arg Lys
 1 5 10

<210> 292
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 292

Ala Leu Gly Thr Arg Leu Ser Gln His Thr Asp Val
 1 5 10

<210> 293
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 293

Asp Phe Asn Cys Pro Cys Leu Val His Tyr Asn
 1 5 10

<210> 294
 <211> 53
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 294

Ser Ser Ser Val Asp Pro Glu Lys Phe Leu Asp Phe Ala Asn Met Thr
 1 5 10 15

Pro Ser Gln Val Gln Leu Phe Leu Ala Lys Val Pro Cys Lys Glu Asp
 20 25 30

Glu Leu Val Arg Asp Ser Pro Ala Arg Lys Ala Val Ser Arg Tyr Leu
 35 40 45

342-10PCT.txt

Arg Cys Leu Ser Gln
50

<210> 295
<211> 146
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 295

Arg Cys Leu Arg Pro Cys Phe Asp Gln Thr Val Phe Leu Gln Arg Arg
1 5 10 15

Tyr Trp Ser Asn Tyr Val Asp Leu Glu Gln Lys Leu Phe Asp Glu Thr
20 25 30

Cys Cys Glu His Ala Arg Asp Phe Ala His Arg Cys Val Leu His Phe
35 40 45

Phe Ala Ser Met Arg Ser Glu Leu Gln Ala Arg Gly Leu Arg Arg Gly
50 55 60

Asn Ala Gly Arg Arg Leu Glu Leu Pro Ala Val Pro Glu Pro Pro Glu
65 70 75 80

Gly Leu Asp Ser Gly Ser Gly Lys Ala His Leu Arg Ala Ile Ser Ser
85 90 95

Arg Glu Gln Val Asp Arg Leu Leu Ser Thr Trp Tyr Ser Ser Lys Pro
100 105 110

Pro Leu Asp Leu Ala Ala Ser Pro Gly Leu Cys Gly Gly Gly Leu Ser
115 120 125

His Arg Ala Pro Thr Leu Ala Leu Gly Thr Arg Leu Ser Gln His Thr
130 135 140

Asp Val
145

<210> 296
<211> 1035
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 296

Met Pro Cys Gly Phe Ser Pro Ser Pro Val Ala His His Leu Val Pro
1 5 10 15

Gly Pro Pro Asp Thr Pro Ala Gln Gln Leu Arg Cys Gly Trp Thr Val
20 25 30

Gly Gly Trp Leu Leu Ser Leu Val Arg Gly Leu Leu Pro Cys Leu Pro
35 40 45

342-10PCT.txt

Pro Gly Ala Arg Thr Ala Glu Gly Pro Ile Met Val Leu Ala Gly Pro
 50 55 60

Leu Ala Val Ser Leu Leu Leu Pro Ser Leu Thr Leu Leu Val Ser His
 65 70 75 80

Leu Ser Ser Ser Gln Asp Val Ser Ser Glu Pro Ser Ser Glu Gln Gln
 85 90 95

Leu Cys Ala Leu Ser Lys His Pro Thr Val Ala Phe Glu Asp Leu Gln
 100 105 110

Pro Trp Val Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Ala Arg Asp Phe Ser Gln
 115 120 125

Leu Ala Leu Asp Pro Ser Gly Asn Gln Leu Ile Val Gly Ala Arg Asn
 130 135 140

Tyr Leu Phe Arg Leu Ser Leu Ala Asn Val Ser Leu Leu Gln Ala Thr
 145 150 155 160

Glu Trp Ala Ser Ser Glu Asp Thr Arg Arg Ser Cys Gln Ser Lys Gly
 165 170 175

Lys Thr Glu Glu Glu Cys Gln Asn Tyr Val Arg Val Leu Ile Val Ala
 180 185 190

Gly Arg Lys Val Phe Met Cys Gly Thr Asn Ala Phe Ser Pro Met Cys
 195 200 205

Thr Ser Arg Gln Val Gly Asn Leu Ser Arg Thr Ile Glu Lys Ile Asn
 210 215 220

Gly Val Ala Arg Cys Pro Tyr Asp Pro Arg His Asn Ser Thr Ala Val
 225 230 235 240

Ile Ser Ser Gln Gly Glu Leu Tyr Ala Ala Thr Val Ile Asp Phe Ser
 245 250 255

Gly Arg Asp Pro Ala Ile Tyr Arg Ser Leu Gly Ser Gly Pro Pro Leu
 260 265 270

Arg Thr Ala Gln Tyr Asn Ser Lys Trp Leu Asn Glu Pro Asn Phe Val
 275 280 285

Ala Ala Tyr Asp Ile Gly Leu Phe Ala Tyr Phe Phe Leu Arg Glu Asn
 290 295 300

Ala Val Glu His Asp Cys Gly Arg Thr Val Tyr Ser Arg Val Ala Arg
 305 310 315 320

Val	Cys	Lys	Asn	Asp 325	Val	Gly	Gly	Arg	Phe 330	Leu	Leu	Glu	Asp 335	Thr	Trp
Thr	Thr	Phe	Met 340	Lys	Ala	Arg	Leu	Asn 345	Cys	Ser	Arg	Pro	Gly 350	Glu	Val
Pro	Phe	Tyr 355	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln 360	Ser	Ala	Phe	His	Leu 365	Pro	Glu	Gln
Asp	Leu 370	Ile	Tyr	Gly	Val	Phe 375	Thr	Thr	Asn	Val	Asn 380	Ser	Ile	Ala	Ala
Ser 385	Ala	Val	Cys	Ala	Phe 390	Asn	Leu	Ser	Ala	Ile 395	Ser	Gln	Ala	Phe	Asn 400
Gly	Pro	Phe	Arg	Tyr 405	Gln	Glu	Asn	Pro	Arg 410	Ala	Ala	Trp	Leu	Pro 415	Ile
Ala	Asn	Pro	Ile 420	Pro	Asn	Phe	Gln	Cys 425	Gly	Thr	Leu	Pro	Glu 430	Thr	Gly
Pro	Asn	Glu 435	Asn	Leu	Thr	Glu	Arg 440	Ser	Leu	Gln	Asp	Ala 445	Gln	Arg	Leu
Phe	Leu 450	Met	Ser	Glu	Ala	Val 455	Gln	Pro	Val	Thr	Pro 460	Glu	Pro	Cys	Val
Thr 465	Gln	Asp	Ser	Val	Arg 470	Phe	Ser	His	Leu	Val 475	Val	Asp	Leu	Val	Gln 480
Ala	Lys	Asp	Thr	Leu 485	Tyr	His	Val	Leu	Tyr 490	Ile	Gly	Thr	Glu	Ser 495	Gly
Thr	Ile	Leu	Lys 500	Ala	Leu	Ser	Thr	Ala 505	Ser	Arg	Ser	Leu	His 510	Gly	Cys
Tyr	Leu	Glu 515	Glu	Leu	His	Val	Leu 520	Pro	Pro	Gly	Arg	Arg 525	Glu	Pro	Leu
Arg	Ser 530	Leu	Arg	Ile	Leu	His 535	Ser	Ala	Arg	Ala	Leu 540	Phe	Val	Gly	Leu
Arg 545	Asp	Gly	Val	Leu	Arg 550	Val	Pro	Leu	Glu	Arg 555	Cys	Ala	Ala	Tyr	Arg 560
Ser	Gln	Gly	Ala	Cys 565	Leu	Gly	Ala	Arg	Asp 570	Pro	Tyr	Cys	Gly	Trp 575	Asp
Gly	Lys	Gln	Gln 580	Arg	Cys	Ser	Thr	Leu 585	Glu	Asp	Ser	Ser	Asn 590	Met	Ser

Leu Trp Thr Gln Asn Ile Thr Ala Cys Pro Val Arg Asn Val Thr Arg
 595 600 605
 Asp Gly Gly Phe Gly Pro Trp Ser Pro Trp Gln Pro Cys Glu His Leu
 610 615 620
 Asp Gly Asp Asn Ser Gly Ser Cys Leu Cys Arg Ala Arg Ser Cys Asp
 625 630 635 640
 Ser Pro Arg Pro Arg Cys Gly Gly Leu Asp Cys Leu Gly Pro Ala Ile
 645 650 655
 His Ile Ala Asn Cys Ser Arg Asn Gly Ala Trp Thr Pro Trp Ser Ser
 660 665 670
 Trp Ala Leu Cys Ser Thr Ser Cys Gly Ile Gly Phe Gln Val Arg Gln
 675 680 685
 Arg Ser Cys Ser Asn Pro Ala Pro Arg His Gly Gly Arg Ile Cys Val
 690 695 700
 Gly Lys Ser Arg Glu Glu Arg Phe Cys Asn Glu Asn Thr Pro Cys Pro
 705 710 715 720
 Val Pro Ile Phe Trp Ala Ser Trp Gly Ser Trp Ser Lys Cys Ser Ser
 725 730 735
 Asn Cys Gly Gly Gly Met Gln Ser Arg Arg Arg Ala Cys Glu Asn Gly
 740 745 750
 Asn Ser Cys Leu Gly Cys Gly Val Glu Phe Lys Thr Cys Asn Pro Glu
 755 760 765
 Gly Cys Pro Glu Val Arg Arg Asn Thr Pro Trp Thr Pro Trp Leu Pro
 770 775 780
 Val Asn Val Thr Gln Gly Gly Ala Arg Gln Glu Gln Arg Phe Arg Phe
 785 790 795 800
 Thr Cys Arg Ala Pro Leu Ala Asp Pro His Gly Leu Gln Phe Gly Arg
 805 810 815
 Arg Arg Thr Glu Thr Arg Thr Cys Pro Ala Asp Gly Ser Gly Ser Cys
 820 825 830
 Asp Thr Asp Ala Leu Val Glu Val Leu Leu Arg Ser Gly Ser Thr Ser
 835 840 845
 Pro His Thr Val Ser Gly Gly Trp Ala Ala Trp Gly Pro Trp Ser Ser
 850 855 860

342-10PCT.txt

Cys Ser Arg Asp Cys Glu Leu Gly Phe Arg Val Arg Lys Arg Thr Cys
865 870 875 880

Thr Asn Pro Glu Pro Arg Asn Gly Gly Leu Pro Cys Val Gly Asp Ala
885 890 895

Ala Glu Tyr Gln Asp Cys Asn Pro Gln Ala Cys Pro Val Arg Gly Ala
900 905 910

Trp Ser Cys Trp Thr Ser Trp Ser Pro Cys Ser Ala Ser Cys Gly Gly
915 920 925

Gly His Tyr Gln Arg Thr Arg Ser Cys Thr Ser Pro Ala Pro Ser Pro
930 935 940

Gly Glu Asp Ile Cys Leu Gly Leu His Thr Glu Glu Ala Leu Cys Ala
945 950 955 960

Thr Gln Ala Cys Pro Glu Gly Trp Ser Pro Trp Ser Glu Trp Ser Lys
965 970 975

Cys Thr Asp Asp Gly Ala Gln Ser Arg Ser Arg His Cys Glu Glu Leu
980 985 990

Leu Pro Gly Ser Ser Ala Cys Ala Gly Asn Ser Ser Gln Ser Arg Pro
995 1000 1005

Cys Pro Tyr Ser Glu Ile Pro Val Ile Leu Pro Ala Ser Ser Met
1010 1015 1020

Glu Glu Ala Thr Asp Cys Ala Gly Phe Asn Leu Ile
1025 1030 1035

<210> 297
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 297

Cys Pro Tyr Asp Pro Arg His Asn Ser Thr Ala Val Ile Ser Ser Gln
1 5 10 15

<210> 298
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 298

Cys Pro Glu Val Arg Arg Asn Thr Pro Trp Thr
1 5 10

217/223

342-10PCT.txt

<210> 299
<211> 35
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 299

Glu Arg Val Trp Ser Asp Asp His Lys Asp Phe Asp Cys Asn Thr Arg
1 5 10 15

Gln Pro Gly Cys Ser Asn Val Cys Phe Asp Glu Phe Phe pro Val Ser
20 25 30

His Val Arg
35

<210> 300
<211> 38
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 300

His Ser Phe Tyr Pro Lys Tyr Ile Leu Pro Pro Val Val Lys Cys His
1 5 10 15

Ala Asp Pro Cys Pro Asn Ile Val Asp Cys Phe Ile Ser Lys Pro Ser
20 25 30

Glu Lys Asn Ile Phe Thr
35

<210> 301
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 301

Cys Leu Pro Asp Arg Pro Arg Asp His Val Lys Lys Thr Ile Leu
1 5 10 15

<210> 302
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 302

Glu Arg Val Trp Ser Asp Asp His Lys Asp Phe Asp Cys
1 5 10

<210> 303
<211> 38
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 303

Asn Asn Asp Val Ser Cys Asp His Pro Ser Asn Thr Val Pro Ser Gly

1 5 342-10PCT.txt 15
 10
 Ser Asn Gln Asp Leu Gly Ala Gly Ala Gly Glu Asp Ala Arg Ser Asp
 20 25 30

Asp Ser Ser Ser Arg Ile
 35

<210> 304
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 304

Cys Asp His Pro Ser Asn Thr Val Pro Ser Gly Ser Asn Gln Asp
 1 5 10 15

<210> 305
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 305

Cys Val Pro His Ser Arg Ser Arg Gly Pro Asn Leu
 1 5 10

<210> 306
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 306

Cys Glu Leu Ser Gln Thr Pro His Pro His Ser Arg
 1 5 10

<210> 307
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 307

Cys Leu Asp Ser Ala Gly Asn Asn Ala Gly Ile Gln Trp Gly
 1 5 10

<210> 308
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 308

Cys Asn Arg Val Ser Lys Asn Pro Glu Met Leu Gln Thr Gly
 1 5 10

<210> 309
 <211> 2115

342-10PCT.txt

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 309

atgcgtatat gttatgaatg ccaaaatgaa agaacattgt ggcgatgtgt ttcccaggat	60
ggggctgact acagtgtggg cgtgtgtgtc cctgattctt gtgctgaaga ggatgtgact	120
ctgatgtctc ggctggatac ttttaagattc agaaatactt cttttttggc cccttccttc	180
tttcttttta caataaattc ttcctccttg tctggtggga gtgtgaccag atgtgctgct	240
ggaaagatcc ccctggacac atttgctgcc gtatgtctgt tcatcacctt gctgggtctc	300
atcctccctc cggctggaac agtctgcgtg gcagctaggg aatgggggtc agcctgcagg	360
acatcgcggg aacacgggga acctctggcc acttacggga gtctgccact gagcgaggcg	420
gagagcaatg aacaaagaag cagaatccca cggacacact gccgggcaca tctcctcctg	480
tcagcagcct ccagcagagg aaaaagggtt ctaggagccg tggctcatgc tctggagtgc	540
tttctttggc agaagaatgt gccagccatc tggactacaa aggcaccagg tggcacctgc	600
tctgcactga atggcattcg tgtcttgagt cttctttgga tcatctcggg acacaccagt	660
cagatgactg catggctgtc tttgggatgg aaagatggag ggcacgaaag gccactggtc	720
atgtctgggc catcagtggg aatcggagac accagagaag ccacgagtgg ttggttaagt	780
gcaagttcgt ttttaaatgat gcatcagaat tcagacaaaag gaataacccc caaaggcata	840
ctcagatact ttctcagtca cctggtaagg ttgcagcctc ttcacctgta ttcaatgtgc	900
ttgttggttg gactgttctc tcttggtccc tggggacctg tctgggaaat gcccaaattc	960
cactgggata actgccggca agcatggtgg acgaatctgc tgttgctaaa taactttgtg	1020
tcggtcaaga atgcgtgcaa tggctggacc tgggtacctg ccaatgactt ccagttccac	1080
ctcaccacac cagtgattat cttcatccat gtaaagagta cacagatcct catcctcctt	1140
ggggccatgc tgttcttggc atctttcaca gccactgctc tgatcacctt ggcatataaa	1200
cttcctgtcg tggctccatc agaaaccagg acttcccggg gagggctgct gaatgccagg	1260
ctgttcaccc tgtgcccttt ggttcatgga aaaagtgggt atgaaacttt tggctctggat	1320
gggaaagctg attgccttct tgcttccaaa cttctgaacc tttcaacctg cactggaaat	1380
gaacaagtgt gccctaaatg tacctttggg cttgctgatt attccaatgg acatctcagg	1440
gatttggtt ccctttgcc tgtccagatc aaacataaca ttttggtta tttccttgta	1500
tttttcagtg aagaggcgat tgtattgtat ttcgtggagt actacacaaa gccctactgc	1560
cgatttgggc cagtctctgt gggcctcttt ctgagcattt acatgcacca aaaccaccag	1620
gaaaacattc tcagaaccaa gctgcagctc tctaccaagc cctccaccgg accctgtggg	1680
cggcggctgt gggctgagtc ctctttgcgt gccacggagg atatggaggt atggaagcgg	1740
ctccaggctt tgctgtcggg ttcacaccct gtctctttaa aggtgacaaa tcgaacacac	1800
aggagagcca agcagataaa aggcttcaat ggaaaagaat cttctccagg tctggtgaac	1860
cgtgtgcttt cttgggacat ctggagtctc ctgtccagca tcagttatgc tcgctacttg	1920

220/223

342-10PCT.txt

gtgcatccga ttctgatcat cctttacaat ggccttcagg aaacacttat tcaccacact 1980
 gacaccaaca tgttctatct tttctctgga caccgtgtgc tgaccttcgt cactgggctg 2040
 gccctgacgc tgttcattga gaaacatgt caggaactga agcagcacct gctgggccat 2100
 gaatgttctg gttaa 2115

<210> 310
 <211> 704
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 310

Met Arg Ile Cys Tyr Glu Cys Gln Asn Glu Arg Thr Leu Trp Arg Cys
 1 5 10 15

Val Ser Gln Asp Gly Ala Asp Tyr Ser Val Gly Val Cys Val Pro Asp
 20 25 30

Ser Cys Ala Glu Glu Asp Val Thr Leu Met Ser Arg Leu Asp Thr Leu
 35 40 45

Arg Phe Arg Asn Thr Ser Phe Leu Ala Pro Ser Leu Phe Leu Phe Thr
 50 55 60

Ile Asn Ser Ser Ser Leu Ser Gly Gly Ser Val Thr Arg Cys Ala Ala
 65 70 75 80

Gly Lys Ile Pro Leu Asp Thr Phe Ala Ala Val Cys Leu Phe Ile Thr
 85 90 95

Leu Leu Gly Leu Ile Leu Pro Pro Ala Gly Thr Val Cys Val Ala Ala
 100 105 110

Arg Glu Trp Gly Ser Ala Cys Arg Thr Ser Arg Glu His Gly Glu Pro
 115 120 125

Leu Ala Thr Tyr Gly Ser Leu Pro Leu Ser Glu Ala Glu Ser Asn Glu
 130 135 140

Gln Arg Ser Arg Ile Pro Arg Thr His Cys Arg Ala His Leu Leu Leu
 145 150 155 160

Ser Ala Ala Ser Ser Arg Gly Lys Arg Phe Leu Gly Ala Val Ala His
 165 170 175

Ala Leu Glu Cys Phe Ser Trp Gln Lys Asn Val Pro Ala Ile Trp Thr
 180 185 190

Thr Lys Ala Pro Gly Gly Thr Cys Ser Ala Leu Asn Gly Ile Arg Val
 195 200 205

342-10PCT.txt

Leu Ser Leu Leu Trp Ile Ile Ser Gly His Thr Ser Gln Met Thr Ala
 210 215 220

Trp Leu Ser Leu Gly Trp Lys Asp Gly Gly His Glu Arg Pro Leu Val
 225 230 235 240

Met Ser Gly Pro Ser Val Gly Ile Gly Asp Thr Arg Glu Ala Thr Ser
 245 250 255

Gly Trp Leu Ser Ala Ser Ser Phe Leu Lys Met His Gln Asn Ser Asp
 260 265 270

Lys Gly Ile Thr Pro Lys Gly Ile Leu Arg Tyr Phe Leu Ser His Leu
 275 280 285

Val Arg Leu Gln Pro Leu His Leu Tyr Ser Met Cys Leu Leu Val Gly
 290 295 300

Leu Phe Ser Leu Val Pro Trp Gly Pro Val Trp Glu Met Pro Lys Phe
 305 310 315 320

His Trp Asp Asn Cys Arg Gln Ala Trp Trp Thr Asn Leu Leu Leu Leu
 325 330 335

Asn Asn Phe Val Ser Val Lys Asn Ala Cys Asn Gly Trp Thr Trp Tyr
 340 345 350

Leu Ala Asn Asp Phe Gln Phe His Leu Thr Thr Pro Val Ile Ile Phe
 355 360 365

Ile His Val Lys Ser Thr Gln Ile Leu Ile Leu Leu Gly Ala Met Leu
 370 375 380

Phe Leu Ala Ser Phe Thr Ala Thr Ala Leu Ile Thr Leu Ala Tyr Lys
 385 390 395 400

Leu Pro Val Val Ala Pro Ser Glu Thr Arg Thr Ser Arg Gly Gly Leu
 405 410 415

Leu Asn Ala Arg Leu Phe Thr Leu Cys Pro Leu Val His Gly Lys Ser
 420 425 430

Gly Tyr Glu Thr Phe Gly Leu Asp Gly Lys Ala Asp Cys Leu Leu Ala
 435 440 445

Ser Lys Leu Leu Asn Leu Ser Thr Cys Thr Gly Asn Glu Gln Val Cys
 450 455 460

Pro Lys Cys Thr Phe Gly Leu Ala Asp Tyr Ser Asn Gly His Leu Arg
 465 470 475 480

222/223

342-10PCT.txt

Asp Leu Asp Ser Leu Cys His Val Gln Ile Lys His Asn Ile Leu Ala
 485 490 495
 Tyr Phe Leu Val Phe Phe Ser Glu Glu Ala Ile Val Leu Tyr Phe Val
 500 505 510
 Glu Tyr Tyr Thr Lys Pro Tyr Cys Arg Phe Gly Pro Val Leu Val Gly
 515 520 525
 Leu Phe Leu Ser Ile Tyr Met His Gln Asn His Gln Glu Asn Ile Leu
 530 535 540
 Arg Thr Lys Leu Gln Leu Ser Thr Lys Pro Ser Thr Gly Pro Cys Gly
 545 550 555 560
 Arg Arg Leu Trp Ala Glu Ser Ser Leu Arg Ala Thr Glu Asp Met Glu
 565 570 575
 Val Trp Lys Arg Leu Gln Ala Leu Leu Ser Gly Ser His Pro Val Pro
 580 585 590
 Leu Lys Val Thr Asn Arg Thr His Arg Arg Ala Lys Gln Ile Lys Gly
 595 600 605
 Phe Asn Gly Lys Glu Ser Ser Pro Gly Leu Val Asn Arg Val Leu Ser
 610 615 620
 Trp Asp Ile Trp Ser Phe Leu Ser Ser Ile Ser Tyr Ala Arg Tyr Leu
 625 630 635 640
 Val His Pro Ile Leu Ile Ile Leu Tyr Asn Gly Leu Gln Glu Thr Leu
 645 650 655
 Ile His His Thr Asp Thr Asn Met Phe Tyr Leu Phe Ser Gly His Arg
 660 665 670
 Val Leu Thr Phe Val Thr Gly Leu Ala Leu Thr Leu Phe Ile Glu Lys
 675 680 685
 Pro Cys Gln Glu Leu Lys Gln His Leu Leu Gly His Glu Cys Ser Gly
 690 695 700

<210> 311
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 311
 aaccgtgtgc tttcttgga c

342-10PCT.txt

<210> 312
<211> 19
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 312
acattcatgg cccagcagg